



**FACULTAT DE CIÈNCIES**

**Departament de Biologia Fonamental i Ciències de la Salut**

**Laboratori de Neurofisiologia**

**Doctorat en Ciències Mèdiques Bàsiques**

---

# **ESTUDI DE LES ASIMETRIES CEREBRALS EN ROSEGADORS I HUMANS**

---

**Tesi doctoral**

**Lluís Gené i Ramis**

**Ciutat de Mallorca, 2011**



M<sup>a</sup> Cristina Nicolau i Llobera i Rubén V. Rial Planas, professors del Departament de Biologia Fonamental i Ciències de la Salut de la Universitat de les Illes Balears,

Fan constar:

Que el present treball ha estat realitzat baix la seva direcció en el Laboratori de Neurofisiologia del Departament de Biologia Fonamental i Ciències de la Salut de la Universitat de les Illes Balears, i que al seu judici reuneix tots els requisits exigibles perquè el Tribunal nomenat a l'efecte l'avaluï com a tesi doctoral per optar al títol de doctor en Ciències Mèdiques Bàsiques.

I perquè així consti signen aquest document.

Palma, 29 de juliol de 2011



*Amunt, ànima forta!*  
*Traspassa la boirada*  
**Mn. Costa**



*A la bona Memòria de  
Concepció i Àngel*

*Per a Maria Salut  
Per a Maria i Lluís*





## AGRAÏMENTS

Vull agrair de tot cor a totes les persones que han contribuït a la fi d'aquest projecte. El camí ha estat llarg, tal volta massa llarg, però no tan sols és important arribar també ho és gaudir del viatge, que sigui ple de coneixences i poder aprendre dels que saben. Els moments passats han estat variats, plens de desànim, desesperances, però també, de suport i ànims que m'han ajudat a continuar i que tot sol no hauria pogut superar.

Per tant, vull agrair en primer lloc la Dra. Cristina Nicolau i el Dr. Rubén Rial, directors i responsables d'aquest treball, haver-me introduït en el laboratori, en el maneig d'animals, en el disseny dels experiments. Gràcies per la confiança i per la paciència, per la vostra molta paciència..., així com per la facilitat de transmissió de coneixements i per la vostra millor amistat.

Gràcies al Dr. Julián González González, per la seva feina callada i llunyana i alhora encertada i precisa i que quasi sempre ens portava satisfacció en moments difícils.

Gràcies, Mourad, per la teva amistat, per ser un mestre del laboratori, per tenir sempre temps per fer funcionar l'embla, les connexions, les soldadures, els elèctrodes... i sempre amb la teva alegria contagiosa.

Gràcies a la Dra. Susana Estebán per la seva acollida i el seu suport en moments de desànim i al Dr. Toni Gamundí per la seva col·laboració i entusiasme.

Gràcies a Pere Barceló per estar sempre a punt per ajudar en qualsevol cosa. Gràcies també a Silvia i totes les persones que han passat pel laboratori.

Gràcies als meus germans i cunyats per la seva ajuda, la seva comprensió i el seu suport incondicional en tot moment.

Gràcies, Maria, infatigable col·laboradora, entusiasta en tot moment, correctora, traductora, consellera informàtica, i sempre a punt per a tot. Gràcies a en Biel per les seves recerques informàtiques i les explicacions matemàtiques.

Gràcies, Lluís, pels teus projectes ambiciosos i per saber xalar i valorar les petites coses.

Per acabar, gràcies, María Salud, per la teva dedicació, comprensió, suport... Gràcies pel teu amor, sense tu res d'això no hauria estat possible.



## TAULA DE CONTINGUTS

1.- INTRODUCCIÓ .....	1
1.1.- Recull històric .....	1
2.- BASES BIOLÒGIQUES DE LES ASIMETRIES .....	7
2.1.- Asimetries cerebrals .....	7
2.2.- Asimetries cerebrals en espècies animals .....	9
2.2.1.- Asimetries anatòmiques .....	9
2.2.2.- Asimetries funcionals .....	10
2.2.3.- Asimetries neuroquímiques .....	12
2.2.4.- Asimetries canviants .....	13
2.3.- Asimetries cerebrals en l'espècie humana .....	14
2.3.1.- Asimetries estructurals .....	14
2.3.2.- Asimetries funcionals .....	16
3.- EL SON .....	23
3.1.- Els cicles d'activitat i repòs en el regne animal .....	23
3.2.- El son com a comportament .....	24
3.3.- El son poligràfic .....	25
3.4.- Les etapes del son .....	26
3.4.1.- Caracterització electrofisiològica de les etapes del son .....	27
3.5.- Control del son i les seves fases .....	29
3.5.1.- Vigília .....	29
3.5.2.- Son d'ona lenta .....	30
3.5.3.- Son REM .....	30
3.6.- Fisiologia del son .....	31
3.6.1.- Sistema cardiovascular .....	31
3.6.2.- Sistema respiratori .....	32
3.6.3.- Termoregulació .....	32
3.6.4.- Hormones i son .....	33
3.7.- La funció del son .....	34
3.7.1.- Teories restauratives .....	34

3.7.2.- Teories estalviadores .....	35
3.7.3.- Altres teories .....	35
3.8.- L'electroencefalograma, EEG .....	37
3.8.1.- Origen fisiològic de l'EEG .....	37
3.9.- El son dels mamífers marins i de les aus. ....	40
3.9.1.- El son dels dofins .....	40
3.9.2.- El son asimètric de les aus .....	40
4.- ESTUDI DE LES ASIMETRIES MOTORES I DE L'EEG A LES RATES .....	41
4.1.- OBJECTIUS DEL TREBALL.....	41
4.2.- MATERIALS I MÈTODES.....	42
4.2.1.- Animals d'experimentació .....	42
4.2.2.- Metodologia .....	42
4.3.- Resultats.....	48
4.3.1.- Asimetries motores .....	48
4.3.2.- Asimetries en l'EEG .....	50
4.4.- DISCUSSIÓ.....	57
5.- ASIMETRIES I APNEES DEL SON A L'ESPÈCIE HUMANA.....	65
5.1.- FISIOPATOLOGIA RESPIRATÒRIA DURANT EL SON .....	65
5.1.1.- Regulació de la respiració.....	65
5.2.- LES ALTERACIONS DEL SON.....	68
5.2.1.- La síndrome d'apnea hipopnea del son (SAHS) .....	68
5.2.2.- Classificació de les apnees del son .....	69
5.3.- ANATOMIA DE LA VIA AÈRIA SUPERIOR .....	70
5.3.1.- Factors determinants del calibre de la VAS .....	71
5.4.- MANIFESTACIONS CLÍNiques DE LA SAHS .....	75
5.4.1.- Simptomatologia nocturna .....	75
5.4.2.- Simptomatologia diürna .....	78
5.4.3.- Conseqüències clíniques de la SAHS.....	78
5.5.- POLISOMNOGRAFIA (PSG).....	81
5.6.- OBJECTIUS DEL TREBALL.....	82

5.7.- MATERIAL I MÈTODES .....	84
5.7.1.- Participants .....	84
5.7.2.- Mètode analític general.....	85
5.8.- RESULTATS .....	89
5.8.1.- Resultats de les mesures de coherència entre C3 i C4, <i>MSC</i> .....	89
5.8.2.- Resultats obtinguts amb la mesura de l'índex de retard de fase (Phase Lag Index, <i>PLI</i> ).....	90
5.8.3.- Resultats de l'índex d'interdependència no lineal entre C3 i C4, <i>L</i> .....	92
5.9.- DISCUSSIÓ .....	93
6.- CONCLUSIONS.....	97
7.- REFERÈNCIES BIBLIOGRÀFIQUES .....	99
8.- ANNEXES .....	115



## TAULA DE FIGURES

<i>Fig. 1: Funcions dels hemisferis cerebrals .....</i>	<i>20</i>
<i>Fig. 2: Fases de l'EEG humà.....</i>	<i>29</i>
<i>Fig. 3: Activitat sinàptica dels registres d'EEG .....</i>	<i>39</i>
<i>Fig. 4: Representació esquemàtica del rotàmetre .....</i>	<i>44</i>
<i>Fig. 5: Distribució temporal de les voltes dreta-esquerra de cinc animals.....</i>	<i>49</i>
<i>Fig. 6: Quadre resum dels girs de les rates: 1, 2 i 3.....</i>	<i>49</i>
<i>Fig. 7: Quadre resum dels girs de les rates: 4, 5 i 6.....</i>	<i>50</i>
<i>Fig. 8: Índexs de asimetria entre els hemisferis dret i esquerre en la potència total (RMS) de l'EEG.....</i>	<i>51</i>
<i>Fig. 9: Canvis en l'IA corresponents a les fases de llum i fosc en la la potència total (RMS) de l'EEG.....</i>	<i>52</i>
<i>Fig. 10: Canvis en la dominància entre les fases de llum i fosc en la potència de la banda alfa-1 de l'EEG. ....</i>	<i>53</i>
<i>Fig. 11: Canvis en la dominància entre les fases de llum i fosc en la potència de la banda alfa-2 de l'EEG. ....</i>	<i>54</i>
<i>Fig. 12: Canvis en la dominància entre les fases de llum i fosc en la potència de la banda beta de l'EEG. ....</i>	<i>55</i>
<i>Fig. 13: Canvis en la dominància entre les fases de llum i fosc en la potència de la banda delta de l'EEG. ....</i>	<i>56</i>
<i>Fig. 14: Canvis en la dominància entre les fases de llum i fosc en la potència de la banda theta de l'EEG. ....</i>	<i>57</i>
<i>Fig. 15: Representació dels diferents nuclis respiratoris i les seves connexions.....</i>	<i>66</i>
<i>Fig. 16: Canvis en la configuració de la secció de la VAS que afavoreixen el desenvolupament d'una SAH.....</i>	<i>75</i>
<i>Fig. 17: Flux aeri intermitent d'un pacient amb apnees del son.....</i>	<i>77</i>
<i>Fig. 18: Imatge de l'EEG i el flux aeri. ....</i>	<i>77</i>
<i>Fig. 19: Gràfica del flux aeri nasobucal. ....</i>	<i>82</i>
<i>Fig. 20: Registre d'EEG I del flux respiratori.....</i>	<i>84</i>
<i>Fig. 21: Quadrat del mòdul de coherència. ....</i>	<i>90</i>
<i>Fig. 22: Índex de retard de fase.....</i>	<i>91</i>
<i>Fig. 23: Índex de sincronització no lineal.....</i>	<i>92</i>





## 1.- INTRODUCCIÓ

Estam tan habituats a la simetria que aquesta s'ha convertit en un cànon pel qual en no poques ocasions es mesura la bellesa d'edificis, quadres, escultures i fins i tot teories científiques. De fet, Einstein va formular la seva teoria de la relativitat basant-se en una assumpció radical de les conseqüències de la simetria sobre l'espai i el temps. La física de partícules està plena de simetries que dicten les forces fonamentals, les lleis de conservació i inclús la mateixa naturalesa de les partícules.

No trobarem dos flocs de neu iguals, però tots els que observem tindran en comú la seva simetria hexagonal. Des de les partícules elementals fins a la ment que dissenya una catedral passant per una gota d'aigua, un cristall de quars o una fulla d'una planta, la simetria pareix un continu universal. I no obstant això, la bellesa d'un edifici de Gaudí radica precisament en l'absència de simetria, en el detall. El cos humà té una simetria bilateral aparent. Però si agafem una fotografia d'una persona i amb l'ajut de l'ordinador formem la cara de la persona amb la meitat dreta o l'esquerra, mitjançant un efecte mirall...

No és la perfecta simetria el que ens atreu d'una cara!

### 1.1.- *Recull històric*

Des de temps immemorial els homes s'han interessat per la neurociència i així trobem que a la mitologia grega apareix la primera referència a una intervenció de neurocirurgia: el Déu de l'Olimp, Zeus, en sentir intenses cefalees, ordena al seu fill Hefest que li obri el cap per tal d'alliberar-se dels intensos renous i dolors insuportables que patia. En aquesta emergència, es diu que del cap obert de Zeus va sortir a la llum Atena.

Al llarg de les investigacions realitzades sobre l'evolució de les espècies s'ha vist que una de les parts que ha sofert una gran transformació ha estat el cervell i cada hemisferi ha conservat les seves particularitats [Levy, 1976].

Com que les grans circumvolucions del cervell solen deixar una empremta en el crani, és possible estudiar el registre fòssil cercant asimetries. Així a partir dels treballs de Majorie Le May [1976], se sap que les asimetries cerebrals varen ocórrer en l'evolució de l'espècie humana, ja que es varen trobar marques d'aquestes asimetries no sols en neandertals sinó també en el *Sinanthropus pekinensis* o l'home de Pequín, amb una antiguitat datada entre 300 i 500 mil anys. Després de l'estudi dels australopitecs, així com de les restes de les seves víctimes, es va arribar a la

conclusió que aquests homínids les caçaven amb uns utensilis de pedra, tallats per ells mateixos, colpejant-los el crani fins que les mataven [Levy, 1976]. Després d'un minuciós examen de les restes cranials de les víctimes, es va comprovar que no tan sols havien estat colpejades en el cap intencionadament, sinó que aquests cops es varen realitzar amb la mà dreta.

Gundara i Zivanovic [1968] varen estudiar cranis d'australopitecs i varen comprovar que tenien una regió parietooccipital més gran en l'HE; aquesta asimetria també es va veure en el *Pithecantropus erectus*, en l'home de Neandertal i en el de Cromanyó.

En la Grècia clàssica, Hipòcrates deia que el cervell és l'òrgan de la ment, i fa la primera menció registrada de l'existència de localitzacions específiques del cervell i afirma que la lesió d'un dels hemisferis podria produir paràlisi en el costat oposat del cos.

També a les cultures precolombines, des de molt antic, l'estudi de les asimetries hemisfèriques ha estat una fascinació i així trobem que realitzaven cirurgia del cervell, de la qual s'han trobat implants i incisions en restes d'ossos de la volta del crani. Desconeixem si aquesta cirurgia era encertada per al pacient; el que sí que s'ha comprovat és la supervivència d'alguns d'aquests pacients per la superposició de teixit ossi de nova creació.

El 1710 Petit, un cirurgià francès, va descobrir en detall el creuament de les piràmides bulbars. Indirectament establia la primera relació anatomofisiològica entre els hemisferis cerebrals i la contralateralitat motora.

Després del descobriment de la Venus de Milo el 1820, varen començar els estudis de la simetria en biologia i medicina. La descripció del cos asimètric de la Venus va ser el punt de partida per l'inici d'aquest camp d'estudi [Moller, 1997].

Marc Dax [1836], metge rural de Sommières, va realitzar la primera aproximació al control que l'HE exerceix sobre la parla, després d'observar en més de quaranta pacients que es produïa amnèsia verbal, "*oubli des signes de la pensée*", a conseqüència d'una lesió en la meitat esquerra del cervell, sense trobar ni un sol cas produït per danys exclusivament en l'HD. En 1836 Marc Dax, va llegir un breu comunicat, en una reunió de la societat mèdica de Montpeller, la seva primera i única presentació científica. En el seu escrit feia un resum de les seves observacions i presentava les seves conclusions: cada meitat del cervell controla diferents funcions i la parla és controlada pel costat esquerre. Dax va morir a l'any

següent, el seu treball no va despertar molt d'interès, però havia anticipat la investigació de les asimetries cerebrals.

Bouillard, va observar pacients amb trastorns del llenguatge, i va ratificar que la parla es trobava en els lòbuls frontals.

En 1861 en un congrés de la societat antropològica de París, Ernest Auburtin va repetir una frase de Bouillard, referida al fet que el centre que controla la parla es troba en els lòbuls frontals. Aquesta observació va impressionar Pierre Paul Broca, que estava present en la conferència i la va relacionar amb el cas d'un ancià que dies abans havia ingressat en el seu hospital. El pacient, que tenia una hemiplegia i afàsia, va morir al poc temps i se li va practicar l'autòpsia. El malalt que tenia Broca es deia Monsieur "Tan Tan": podia comprendre el llenguatge, però tan sols podia replicar "tan tan", algunes paraules aïllades, cantar una melodia, però no podia utilitzar oracions completes, ni expressar idees amb l'escriptura. Quan va morir el pacient, Broca mostrà el seu cervell, portador d'una lesió en el terç posterior de la circumvolució frontal inferior de l'HE, a la *Société Antropologique* [1861]. Aquest descobriment el portà a enunciar el 1864, un dels principis més famosos de la funció cerebral: "*Nous parlons avec l'hémisphère gauche, c'est une habitude que nous prenons dès notre première enfance*" [Broca, 1864]. Per primera vegada s'estava ubicant una funció mental complexa, el llenguatge, en una zona precisa del cervell. Amb això es va obrir un període en el qual els conceptes de lateralització hemisfèrica pel llenguatge i la dominància manual es varen solidificar. Broca podria ser acreditat, amb tota propietat, com la primera persona que crida l'atenció de la comunitat científica sobre la correspondència entre la asimetria del cervell humà en relació amb el llenguatge, com un fet global. Al poc temps Broca informà la *Société Anthropologique* que havia observat una lesió similar en l'autòpsia d'un segon pacient. L'informe fou rebut amb gran entusiasme i va desfermar enfervorits debats i controvèrsies.

La regla de Broca que l'hemisferi que controla la parla es troba en el costat oposat a la mà preferent va tenir una gran importància fins ben entrat el segle XX.

Posteriorment al treball de Broca, Gustav Dax, metge i fill de Marc Dax, va escriure una carta a la premsa mèdica reivindicant el primer treball del seu pare.

El 1864 John Hughlings Jackson, va escriure: "fins fa poc temps quasi ningú no dubtava que el cervell tenia doble funció. Així com físicament és bilateral, però ara que es té la certesa, a partir de les investigacions de Dax, Broca i altres, que el

dany en una meitat lateral pot deixar a un home completament mut, l'enfocament anterior ha quedat del tot invalidat" [Jackson 1958].

Cap al 1865, el metge Jean Baptiste Bouillaud, en la seva discussió publicada en el *Bulletin de l'Académie Impériale de Médecine*, deia que no existien dubtes sobre l'associació entre el llenguatge, l'HE i la preferència dreta.

El 1868, John Hughlings Jackson va proposar la idea d'un hemisferi "líder", una noció que pot ser vista com a precursora de la dominància cerebral. "Els dos cervells no poden ser mers duplicats"; va escriure: "Si el dany a un sol d'ells pot fer que una persona quedi completament muda, per a aquest procés, la parla, que no en té cap de superior, amb seguretat hi ha d'haver un hemisferi cerebral que el dirigeixi".

Anant més enllà, Jackson conclou: "En la major part de les persones el costat esquerre del cervell és el que dirigeix, és el costat de la voluntat, i el dret és el costat automàtic".

Karl Wernicke [1874] va publicar la seva tesi doctoral "*Der aphasische Symptomenkomplex*", en la qual va demostrar que el dany en la regió posterior del lòbul temporal donava per resultat un dèficit en la comprensió. Pensava que aquesta àrea cerebral era responsable de les imatges auditives en comparació amb l'àrea de Broca preprogramada per a les imatges motores, ambdues connectades mitjançant una comissura neural. El 1876, va proposar que sols les funcions mentals bàsiques referides a les activitats perceptives i motores senzilles es troben localitzades en àrees particulars del còrtex, mentre que les funcions intel·lectuals complexes són el resultat d'interconnexions entre diverses zones funcionals. Així, es va situar en un context connexionista: el principi de funció localitzada, que considera que els diferents components d'una conducta determinada són processats en diferents regions de l'encèfal; i va demostrar que els danys produïts en la part posterior del lòbul temporal de l'HE podien ocasionar dificultats en la comprensió del llenguatge parlat, i que la incapacitat no estava relacionada amb els músculs productors del llenguatge. Això va permetre confirmar la diferenciació funcional dels dos hemisferis cerebrals, i el va fer pensar que l'HE a part de ser diferent era també superior al dret pel fet d'estar associat a la capacitat de parlar. Així va sortir la teoria de la dominància cerebral, que pareixia estar reforçada pel fet que la majoria de persones tenen la mà dreta dominant sobre l'esquerra, la qual cosa va donar lloc a pensar que l'HD no tenia cap paper important en el pensament.

El 1892, Jules Dejerine va afirmar que els problemes en la lectura i l'escriptura provenien de lesions del lòbul parietal esquerre i de l'escorça parietooccipital.

B. Bramwell, en el primer volum de la revista *Lancet* [1899], va publicar un article en el qual no tan sols s'introduïa el quadre d'afàsia creuada, resultant d'una lesió de l'HD en el dretà i de l'HE en l'esquerrà, sinó que va informar de la possible influència de l'esquerrania familiar en la lateralització cerebral del llenguatge.

Hugo Liepmann, el 1900, va fer un treball sobre l'apràxia i va contribuir a aportar més proves que anaven en la línia que l'HE posseïa funcions no compartides amb l'HD, i va concloure que l'HE controla els moviments conscients així com el llenguatge, però que les àrees específiques de l'HE involucrades en cada cas són diferents.

E. Steir, el 1911, va publicar uns estudis genealògics i va estimar que el 4,6% de la població era esquerrana.

E. C. Chester, el 1936, va suggerir per primera vegada que les persones esquerranes no tenien un hemisferi dominant en el mateix grau que les persones dretanes.

Després de la Segona Guerra Mundial, es va determinar, en soldats amb lesions cerebrals de l'HD, que es produïen dificultats en certes funcions; aquests pacients conservaven la capacitat verbal, però experimentaven una extrema distorsió espacial; molts tenien gran dificultat en trobar els lavabos o la sala d'estar. Els costava vestir-se sols, es posaven la roba del revés, o posaven una extremitat on no corresponia. També tenien grans problemes amb els dibuixos, amb desorganització i distorsió de relacions entre diferents elements. Els estudis varen demostrar que l'HD era superior a l'esquerre en la discriminació de colors i formes; això passava no tan sols en el camp visual sinó també amb els altres sentits.

Wada, Clarke i Hamm [1975] i Geschwind [1972], aporten una dada suggerent, que parla a favor d'un *cerebrum logicus* humà i descobreixen que el 80% de l'HE presenta una forta asimetria amb un engruiximent a la zona de la paraula que no existeix a l'altre costat. Aquesta asimetria no s'ha trobat en primats no humans; el que correspon a la seva deficiència lingüística. La dita hipertrofia d'una part de la circumvolució temporal esquerra, desenvolupada fins i tot en fetus de cinc mesos, explica la seva utilització i predomini posterior.

Mike Gazzaniga [1965] va causar sensació amb la tesi sobre les conseqüències de la cirurgia d'escissió cerebral en humans. Aquests treballs els va

realitzar amb Roger Sperry [Sperry, Gazzaniga i Bogen 1969], en un intent de controlar l'epilèpsia greu. Per aconseguir-ho varen tallar les connexions nervioses entre els dos hemisferis cerebrals. Aquesta cirurgia d'escissió cerebral pareixia revelar una dicotomia psicològica fonamental entre pensar i sentir, entre cognició i emoció, ja que l'HD és incapaç de compartir amb l'HE els seus pensaments sobre la naturalesa de l'estímul, però podria transmetre el significat emocional de l'estímul.

Levy [1977] va assenyalar que la asimetria funcional és el resultat biològic del procés d'adaptació de l'individu en el transcurs de l'evolució filogenètica. La lateralització de les funcions va permetre a l'espècie humana el desenvolupament de formes particulars d'habilitats, de destreses manuals i de modes de pensament, augmentant la seva adaptació.

## 2.- BASES BIOLÒGIQUES DE LES ASIMETRIES

El mot “simetria” prové del grec *sumetria*, que significa “proporció justa o mesura”. Es parla de asimetria quan es fa referència a una diferència en massa o volum de les estructures parions. El terme “lateralitat”, en canvi, es refereix a les propietats funcionals de les estructures parions i descriu una especialització de funció en els circuits neuronals paral·lels. Alguns autors anomenen la lateralitat com “asimetria funcional”.

En la seva accepció moderna, la simetria reflecteix la invariància d'un objecte que es mou als dos costats d'un pla o al voltant d'un centre o un eix. En animals i plantes, la majoria dels caràcters són simètrics del tipus dret- esquerre.

Entre els tipus de asimetria trobem:

**La asimetria direccional**, en què un caràcter és major cap a un dels dos costats. En són exemples el fet que el testicle dret dels mamífers és de major grandària que l'esquerre, la lateralització del cant dels canaris (hipoglòs esquerre), la lateralització de la mà, l'àrea del llenguatge en l'HE i l'àrea de reconeixement facial en l'HD en humans.

**La antisimetria** es produeix en una població en la qual els seus individus són asimètrics però el 50% ho són cap a un costat i l'altre 50% cap al costat contrari. En són exemples: una de les pinces, queles, del cranc violinista, *Uca crenulata*, que pot tenir un gran desenvolupament fins a arribar al 50% del seu pes; i també la preferència de l'extremitat anterior en rosegadors.

### 2.1.- Asimetries cerebrals

Moltes persones creatives pareixen tenir una consciència intuïtiva en la distinció dels dos hemisferis cerebrals; entre elles Rudyard Kipling, que va escriure el següent poema anomenat “The Two-Sided Man”:

*Much I owe to the Land that grew--*

*More to the Life that fed--*

*But most to Allah Who gave me two*

*Separate sides to my head.*

*Much I reflect on the Good and the True*

*In the Faiths beneath the sun,*

*But most upon Allah Who gave me two*

*Sides to my head, not one.*

*Wesley's following, Calvin's flock,  
White or yellow or bronze,  
Shaman, Ju-ju or Angekok,  
Minister, Mukamuk, Bonze--  
Here is a health, my brothers, to you,  
However your prayers are said,  
And praised be Allah Who gave me two  
Separate sides to my head!  
I would go without shirt or shoe,  
Friend, tobacco or bread,  
Sooner than lose for a minute the two  
Separates sides of my head!*

En principi es podria dir que tots els vertebrats són animals de simetria bilateral, la qual cosa significa que existeix un plànol sagital mig imaginari que divideix el cos en dues meitats: dreta i esquerra; amb duplicitat d'estructures (ronyons, ulls, pulmons, hemisferis cerebrals, etc.). La raó d'aquesta duplicitat és que, a priori, ni en l'espai ni en el temps no existeix cap diferència entre la dreta i l'esquerra i que qualsevol succés té la mateixa probabilitat de presentar-se per un costat o per l'altre. A pesar de tot, existeixen diferències entre els dos costats en animals amb suposada simetria bilateral.

Aquestes asimetries es fan més evidents si s'analitza el sistema nerviós, SN. No hi ha més que observar les capacitats d'ambdues mans en l'espècie humana per adonar-nos que poques persones són ambidextres, la majoria tenen una mà dominant (asimetria funcional). Les diferències entre les capacitats d'ambdues mans no són sinó un reflex de asimetries bàsiques en les funcions dels dos hemisferis cerebrals. De fet, l'estudi de les asimetries cerebrals i l'assignació de funcions interhemisfèriques és un tema candent, l'interès del qual ha augmentat espectacularment els darrers anys.

Durant molt de temps es va considerar que la lateratització cerebral era una característica exclusiva de l'espècie humana i així es va assumir que els cervells no humans eren bilateralment simètrics. No obstant això, en els darrers 30 anys, els diferents descobriments han demostrat que el cervell animal també està lateralitzat. Així doncs, tot i que els animals vertebrats pertanyen a la classe dels bilaterals, a la pràctica mai no es troba una simetria total i es descobreixen constantment asimetries



estructurals, neuroquímiques i funcionals, més o menys aparents. Els indicis d'una lateralització funcional del cervell actualment són molts i documentats entre els mamífers i les aus principalment, però també s'han trobat asimetries funcionals i estructurals en els poiquiloterms: els peixos, els rèptils i els amfibis [Bisazza, Rogers i Vallortigara, 1998; Malashichev, 2002]. La asimetria apareix en la majoria dels vertebrats, moltes vegades en resposta a demandes ecològiques específiques.

Una simple brúixola assenyala el nord i aquesta dominància permet la determinació del sud. De manera semblant, és possible que una dominància d'orientació persistent funcioni com a referència propioceptiva. Variacions de la retroalimentació propioceptiva del costat dominant permeten que l'animal diferenciï entre la dreta i l'esquerra. Una dominància dèbil no permetria la diferenciació eficient dreta-esquerra. Una dominància massa forta, tot i que permetria la diferenciació dreta-esquerra de manera correcta, podria disminuir proporcionalment la probabilitat de girar en el sentit contrari al de la dominància com a resposta a un estímul apetitiu [Glick, Zimmerberg i Jerussi, 1977]. Aquest fet explica per què les asimetries cerebrals han romàs durant l'evolució de les espècies. De fet es pot afirmar que la asimetria és el reflex d'una relació cervell-comportament distintiva de cadascuna de les espècies.

## **2.2.- Asimetries cerebrals en espècies animals**

### **2.2.1.- Asimetries anatòmiques**

Els primers estudis sobre asimetria anatòmica en animals es varen fer amb primats. A partir de llavors la recerca de asimetries anatòmiques cerebrals en aquests animals ha ocupat una bona part de la investigació per la seva relació filogenètica molt estreta amb l'espècie humana i per les implicacions importants en l'especialització hemisfèrica. Cunningham [1892] va observar per primera vegada que la grandària de la cissura de Silvi esquerra als ximpanzés era major en el 80% dels animals. Posteriorment, des dels anys vuitanta del segle XX, nombrosos estudis han demostrat constantment asimetries neuroanatòmiques en els cervells de primats no humans relacionats amb els patrons ben coneguts de asimetries en els cervells humans [Galaburda, 1984; Bradshaw i Rogers, 1993; Pilcher, Hammock i Hopkins, 2001]. Particularment, una de les semblances més rellevants entre els grans primats i les asimetries del cervell humà és la del *planum temporale* (asimètrica en la

grandària a favor de l'HE). En els cervells dels babuins s'han trobat asimetries del pol frontal similars a les trobades en els cervells humans [Hadziselimovic i Cus, 1980].

L'estudi de les asimetries animals no s'ha centrat tan sols en els primats; de fet, les asimetries trobades al cervell dels rèptils, els amfibis, els ocells i els rosegadors han refutat la creença que les asimetries cerebrals són una característica únicament humana [Kolb et al., 1982; Webster i Webster, 1975]. Per posar qualche exemple de asimetria anatòmica Kemali, Guglielmotti i Fiorino [1990] varen estudiar diverses espècies animals (salamandres, rates, conills, simis i moixos) i varen comprovar que el nucli habenular era intensament asimètric, especialment en els mascles. El telencèfal esquerre de *Gallotia galloti* és de més grandària que el dret [Del Corral et al., 1990]. En altres espècies, com peixos i amfibis, s'ha pogut comprovar l'existència de asimetries en àrees diencefàliques. En rates, s'ha comprovat com el neocòrtex dret és més gruixat, ample i alt que l'esquerre, i que això tan sols passa als mascles. Les femelles poden revertir al patró masculí per ovariectomia neonatal [Diamond, Dowling i Johnson, 1981]. Galaburda et al. [1986] varen demostrar que l'escorça visual primària de la rata presenta una asimetria en el volum i que aquesta reflecteix diferències hemisfèriques en el nombre de neurones. També Heine i Galaburda [1986] varen trobar asimetries en el volum del bulb olfatori de rates: el dret és de major grandària.

Presumiblement, les diferències anatòmiques tenen una correlació funcional, de tal manera que una diferència interhemisfèrica en grandària d'una determinada àrea pot indicar una funcionalitat diferent. Encara que sempre s'havien sospitat determinades correlacions funcionals per a les asimetries anatòmiques prèviament descobertes, això no es va confirmar fins que Sherman i Galaburda [1984] aportaren dades que recolzaren aquesta correlació amb experiments fets en animals.

### **2.2.2.- Asimetries funcionals**

La asimetria es repeteix en la majoria dels vertebrats i està relacionada amb la supervivència de les espècies, ja que el cervell funciona millor si té mòduls independents i no treballa en duplicat fent dues vegades la mateixa tasca. En el cas dels peixos i les aus, que tenen els ulls situats als costats dels seus caps amb visió lateral i que es connecten respectivament a un hemisferi cerebral, aquests òrgans perceben móns diferents i estan especialitzats fins al punt que un d'ells s'encarrega

de discriminar l'aliment i els companys de la seva mateixa espècie, mentre que l'altre assumeix la funció de detectar els depredadors, per poder-ne fugir amb rapidesa [Rogers, 1997].

Una de les primeres correlacions funcionals amb les asimetries anatòmiques en animals més conegudes és la que s'estableix en relació amb el control neural del cant dels ocells. Nottebohm [1971; 1977] va descobrir que les fibres nervioses que innerven la siringe dels ocells corresponents als hemisferis esquerre i dret tenien diferents papers en el control del cant. Va realitzar un experiment sorprenent, consistent a seccionar el nervi hipoglòs esquerre d'un canari i comprovar que presentava deficiències greus de l'habilitat cantora; fet que no succeïa si la lesió es produïa en el nervi hipoglòs dret. Poc temps després es va descobrir que els hemisferis dret i esquerre del pollastre tenien diferents papers en el comportament visual [Rogers, 1996]. Avui en dia són innumerables els estudis que relacionen asimetries anatòmiques i funcionals en la majoria d'animals [Andrew, Tommasi i Ford, 2000; Vallortigara i Rogers 2005].

Independentment de les correlacions funcionals, és cert que l'assignació de diferents funcions als dos hemisferis s'ha convertit en un element clau en neurofisiologia. Moltes espècies animals comparteixen un patró general en el sentit que utilitzen l'HD per atendre a la novetat i executar respostes ràpides i l'HE per categoritzar els estímuls i les respostes de control que requereixen la consideració d'alternatives [Vallortigara, 2000; Rogers i Andrew, 2002]. És el cas de determinats peixos i ocells, on les connexions visuals a l'HE donen capacitats de discriminació de l'aliment i les del dret permeten detectar els depredadors, per poder-ne fugir amb rapidesa. Als ocells la decussació del nervi òptic és completa, i per tant l'entrada visual a cada ull és processada, més o menys completament, per l'hemisferi contralateral. Així s'ha vist en pollets que utilitzaven l'ull dret, HE, per trobar el menjar dins un fons de distracció i al mateix temps vigilaven els depredadors que els hi anaven mostrant amb l'ull esquerre, HD [Rogers, 1997]. Posteriorment es va veure que aquesta asimetria era més potent després d'una exposició prèvia a la llum [Rogers i Deng, 1999]. Així mateix, són clàssics els experiments en primats sobre la preferència d'ús de les mans [MacNeilage, 1991]. Una àmplia revisió realitzada per Warren [1958] va demostrar que la majoria de les investigacions sobre lateralitat en animals informava d'un percentatge de casos similar amb predomini d'us de la mà dreta o de la mà esquerra. Els resultats mostraren un progressiu augment de la

preferència unilateral en funció d'experiències unilaterals acumulades.

Els primats mostren indicis de asimetries neurofisiològiques i del comportament per a la percepció i la producció d'expressions vocals i facials, en els quals el cervell dret és dominant [Hauser, 1993; Weiss et al., 2002]. També les mones rhesus i els ximpanzés mostren lateralitat a favor de l'HD per al reconeixement d'individus de la seva espècie.

S'han trobat interessants asimetries motores als rosegadors. Una de les més estudiades és el comportament de gir. Els primers estudis demostraren rotació espontània de rates i ratolins amb lesions unilaterals del sistema dopaminèrgic. Aquesta rotació es presentava persistentment cap al lloc de la lesió [Glick i Ros, 1981; Carlson i Glick, 1989]. Els animals lesionats normalment tornen a recuperar-se d'aquesta tendència espontània a girar, encara que l'administració d'amfetamines i altres agonistes dopaminèrgics poden restaurar la rotació ipsiversiva en aquests animals. Es presumeix així que la causa d'aquesta rotació és la pèrdua del balanç de la funció nigroestriatal entre els dos hemisferis del cervell. En tot cas els animals no lesionats també giren i aquesta rotació es fa majoritàriament en la mateixa direcció, la qual cosa indica l'existència d'una asimetria de poblacions intrínseca de la funció del sistema nigroestriatal i es troba que les concentracions de dopamina en els nuclis estriats difereixen [Zimmerberg et al., 1974].

Molts experiments suggereixen que les rates mostren asimetries en el comportament: aprenen millor amb l'HE que amb l'HD. També aprenen millor un patró nou per trobar menjar amb els bigotis de la dreta que amb els de l'esquerra [La Mendola i Bever, 1997; Fitch et al., 1993]. Els ratolins [Ehret, 1987], els macacos japonesos [Petersen et al., 1978; 1984] i els ocells passeriformes [Nottebohm, 1977] mostren una dominància de l'HE en la producció i/o la percepció dels sons específics de la seva espècie.

Un cas que mereix reflexió a part són les asimetries durant el son (a les quals es farà menció més detallada en un capítol apart d'aquesta tesi). En aquest cas els estudis electroencefalogràfics permeten determinar diferències interhemisfèriques relacionades amb les diferents fases del son i durant la vigília.

### **2.2.3.- Asimetries neuroquímiques**

Sembla evident pensar que les asimetries anatòmiques i funcionals tinguin un substrat bioquímic que les sustenti. Malgrat tot, la relació directa entre una asimetria anatòmica o funcional i una altra de bioquímica és un terreny encara molt

especulatiu.

La investigació més productiva ha estat la referent als nivells de dopamina en el nucli estriat en relació amb la preferència de gir i que s'ha mencionat anteriorment. Zimmerberg et al. [1974] varen demostrar que els nivells de dopamina en el nucli estriat eren significativament majors en el nucli del costat contralateral al que les rates elegien en un passadís en forma de T (laberint). Posteriorment es va veure que aquestes diferències augmentaven quan s'administrava elevades dosis d'amfetamines [Glick et al., 1974; Robinson, 1979; Carlson et al., 1996b]. Altres estudis posteriors demostraren que la captació de serotonina, noradrenalina i acetilcolina era major en els sinaptosomes obtinguts de l'hipocamp dret que en els obtinguts de l'hipocamp esquerre en rates amb preferència de gir cap a l'esquerra [Valdés et al., 1981]. Més tard es determinà que hi havia diferències en els nivells d'aquests neurotransmissors en l'escorça, el nucli estriat i el nucli accumbens sense acabar de determinar com es relacionen aquestes diferències amb les preferències de gir [Rosen et al., 1984]. Tots aquests resultats recolzen la idea que el sistema dopaminèrgic nigroestriatal està relacionat amb la direcció de la preferència de gir. Estudis centrats en els sistemes monoaminèrgics del cervell indiquen asimetries corticals i subcorticals en els cervells dels rosegadors [Rosen et al., 1984]. Especialment, l'estrès prenatal [Alonso et al., 1997] i les intervencions farmacològiques [Andersen, Dumont i Teicher, 2002] alteren el patró de asimetria monoaminèrgica del cervell durant el desenvolupament. Alguns d'aquests paràmetres es discuteixen com a model animal per als desordres afectius humans en els quals el nucli accumbens forma part de les estructures afectades [Busche et al., 2004]. També s'han trobat asimetries en la concentració de dopamina en el nucli accumbens dels rosegadors.

#### **2.2.4.- Asimetries canviants**

Les asimetries poden ser constants o canviar i els canvis poden aparèixer de forma espontània o com a conseqüència de l'aplicació d'estímuls externs. Quan s'utilitzen mesures múltiples de la asimetria (preferència rotacional en un rotàmetre, gir en un camp obert, el laberint en forma de T i la asimetria neuroquímica), les direccions precises dels canvis difereixen entre les diferents tasques. S'han trobat canvis en la simetria estructural i funcional de les rates, depenent de l'estrès i els fàrmacs [Carlson, Glick i Hinds, 1987; Nielsen et al., 1999a] i/o estimulació unilateral dels bigotis [Vyazovskiy, Borbely i Tobler, 2000].

La majoria dels mamífers quan realitzen activitats unilaterals mostren un ús preferent per una de les seves extremitats. Una àmplia revisió realitzada per Warren [1980] va demostrar que la majoria de les investigacions sobre lateralitat en animals informava d'un percentatge de casos similar amb predomini d'ús de l'extremitat anterior dreta i esquerra. A part de la distribució asimètrica de la preferència manual, s'ha observat en mamífers la inestabilitat en la seva permanència, ja que determinats factors externs, com l'aprenentatge, poden modificar-la.

En 1933 Wemworth va descriure l'efecte de l'entrenament precoç en rates, sobre la utilització posterior en l'etapa adulta, de l'extremitat anterior dreta o esquerra. La tècnica consistia a obligar les rates joves a utilitzar únicament l'extremitat anterior dreta. El resultat obtingut després d'aquesta pràctica forçada va ser una major proporció d'animals dretans que esquerrans en les rates adultes.

Peterson [1934] descriu el procediment que permetia estandarditzar l'establiment de la resposta motora lateralitzada de rosegadors: quan les rates estan afamegades i se'ls ofereix aliment a través d'un tub estret, els rosegadors tracten d'arribar a l'aliment, que va ser prèviament col·locat a l'interior d'un tub, utilitzant preferentment l'extremitat anterior dreta o l'esquerra. Inicialment la majoria dels animals eren ambidextres, però amb el pas de l'entrenament el 45% dels animals resultava ser esquerrà, el 45% dretà i tan sols un 10% va resultar ambidextres. El mateix autor va forçar animals, que havien estat prèviament entrenats, a utilitzar exclusivament l'extremitat no preferencial, fent servir bandes elàstiques, amb les quals immobilitzava l'extremitat preferent de la rata. Va observar amb posterioritat a la fase d'entrenament forçat, una vegada que alliberava l'extremitat preferencial, un ús major de la no preferencial Peterson [1957].

## *2.3.- Asimetries cerebrals en l'espècie humana*

### **2.3.1.- Asimetries estructurals**

#### ***Diferències en l'escorça***

L'HD és lleugerament més gran que HE i s'estén més cap al pol frontal. Per altra banda, l'HE tendeix a estendre's més cap al pol occipital i presenta un major pes específic que el dret a causa del seu major contingut en substància gris, segons estudis de Von Bonin [1962]. El lòbul frontal dret és freqüentment més gruixat que l'esquerre.

Estudis fets amb TAC han demostrat la presència d'un lòbul occipital esquerre més ample que el dret i un lòbul frontal dret més ample que l'esquerre Galaburda et al. [1978].

La superfície visible de l'àrea de Broca és una tercera part major en l'HD dels destres, mentre que la seva superfície oculta, l'extensió i la profunditat dels seus solcs, és major en l'HE; també és major la concentració de dendrites de l'àrea esquerra.

Geschwind i Levitsky [1968] varen demostrar que el 65% dels cervells de subjectes destres presenten una major proporció del *planum temporale* a l'HE. Aquest *planum temporale* és l'àrea cortical situada per darrere de l'escorça auditiva, o circumvolució de Heschl, en el lòbul temporal, i forma part de l'àrea de Wernicke. Altres estudis posteriors realitzats per Wada, Clarke i Hamm [1975] han demostrat que la major mida del *planum temporale* arriba fins al 90% dels dretans. L'àrea de Wernicke és una de les àrees mediadores del llenguatge i és lògic suposar que aquesta asimetria anatòmica pugui estar relacionada amb l'especialització de l'HE per a tal funció. No obstant això, l'augment d'aquesta àrea ve compensat per l'augment de l'escorça auditiva primària de la circumvolució de Heschl a l'HD, que ocupa dues circumvolucions, per tan sols una en l'esquerre. D'aquesta forma existeix una asimetria complementària en els dos lòbuls temporals que afavoreix la seva dissociació funcional, de tal manera que el lòbul temporal esquerre està més especialitzat en el llenguatge i el dret en les funcions musicals. Aquesta asimetria del *planum temporale* també pareix estar present en el fetus i en el nadó [Wada Clarke i Hamm, 1975].

La cissura de Silvi dels dretans tendeix a angular-se més cap a dalt en l'HD, mentre que en l'esquerre es perllonga cap al darrere, segons estudis de Rubens Mahowald i Hutton [1976].

### ***Diferències subcorticals***

Baix l'escorça cerebral també s'han detectat asimetries interhemisfèriques en cervells humans. En àrees talàmiques Eidelberg i Galaburda [1982] varen trobar que el nucli posterolateral del tàlem és de major grandària en l'HE, mentre que el nucli geniculat medial, que es projecta sobre l'escorça auditiva primària, és major en l'HD. El tracte piramidal, conjunt de fibres nervioses que connecten el còrtex motor amb els músculs, de l'HE comença a creuar al costat dret del cordó espinal abans que les fibres motores de l'HD.

El ventricle lateral esquerre sol ser més ample i més llarg que el dret, i la banya occipital esquerra sol ser més llarga que la dreta [Le May, 1992].

La distribució de neurotransmissors també és asimètrica en el cervell humà. S'han identificat distints nivells de concentració d'acetilcolina, noradrenalina, dopamina i GABA en ambdós hemisferis, depenent de la asimetria particular que es consideri. El contingut de noradrenalina es troba asimètricament distribuït en els nuclis del tàlem [Oke et al., 1978]. La dopamina i l'acetilcolina es troben lateralitzades en el globus pàl·lid [Glick, Ross i Hough, 1982]. L'acetilcolina pareix predominar en el lòbul temporal esquerre [Amaducci, 1981]. Existeix una asimetria en la distribució de receptors per a GABA a l'escorça, l'*hipocampus*, el nucli estriat i el tàlem [Guarneri, Guarneri i La Bella, 1988].

Entre els homes dretans és més freqüent la presència de diferències anatòmiques, però aquest fet disminueix tant en subjectes esquerrans com en dones, on la magnitud de les asimetries interhemisfèriques és menor. En el cas que existeixi asimetria en una determinada regió del cervell humà, el major desenvolupament d'una àrea específica en un hemisferi ve compensada pel menor desenvolupament de les àrees adjacents del dit hemisferi o per l'existència d'àrees de major grandària en altres lòbuls de l'hemisferi oposat. La presència de asimetries no sols es manifesta a partir del naixement sinó que comença a materialitzar-se durant la gestació, i així la diferència en ambdues cissures silvianes s'ha pogut identificar a partir de la setzena setmana d'embaràs.

### **2.3.2.- Asimetries funcionals**

S'ha pensat clàssicament que la lateralització del cervell humà és un afegit evolutiu, en la dura competència per l'espai cortical. El cervell en evolució dels primats tenia dificultats per adquirir noves facultats (llenguatge, habilitats manuals per al treball) que implicaven la creació de noves regions cerebrals sense perdre les antigues, la lateralització pogué ser la resposta adaptativa més eficient. Estant els dos hemisferis connectats, les mutacions podrien fer que una regió cortical homòloga assumís una nova funció, fins i tot sense cost per a l'animal, ja que l'altre costat romandria intacte. Així va poder ser en el cas de l'àrea de Wernicke i d'altres zones del llenguatge que només existeixen en un dels hemisferis, més freqüentment l'esquerre, fins i tot en els esquerrans. No obstant això, hi ha experiències que suggereixen una altra alternativa i que l'adquisició de noves funcions n'expulsarà algunes altres velles. El fet que un ratolí tingui capacitats que no té l'hemisferi humà



pareix indicar que el sorgiment de funcions com el llenguatge i la funció interpretativa de l'HE hagin expulsat aquesta possibilitat perceptiva que tenen els rosegadors.

Els hemisferis lateralitzats constitueixen la base per a aprenentatges, com el llenguatge, l'habilitat manual, el reconeixement facial, etc. i això fa plantejar la següent pregunta: Com és que va sorgir la lateralització dels hemisferis cerebrals?

La major part de les espècies existents presenten simetries en la majoria de les seves funcions. En qualche treball en què la creativitat pot ser nociva, les rates són molt més simètriques i més eficients que els humans; en una tasca en la qual s'ha de polsar un botó, de dos possibles, per posar en marxa un aparell, els humans desenvolupen un 68% d'encerts mentre que les rates arriben fins al 80%; la consciència ens és d'utilitat per resoldre problemes, però quan ja estan resolts o ja no són difícils la consciència en lloc d'ajudar perjudica l'execució de qualsevol tasca, com per exemple conduir un cotxe o patinar. L'actitud creativa de l'HE intenta cercar una teoria per realitzar la tasca amb el 100% d'eficiència i no es conforma amb el 80%, la qual cosa fa que sigui ineficient en tasques automatitzades, com per exemple polsar un botó de dos possibles.

El cervell humà és troba constituït pels hemisferis cerebrals, que són dues estructures en aparença simètriques que funcionen de manera molt diferent encara que complementària. Els hemisferis cerebrals són generalment simètrics per realitzar tasques simples com rebre sensacions de la mà o ordenar moviments al peu. Les connexions nervioses involucrades s'estableixen des del naixement, d'una forma molt precisa, que permet al cervell sabre instantàniament d'on provenen certes sensacions i cap a on dirigir respostes específiques. Cap dels dos hemisferis no és més important que l'altre. No obstant això, quan les tasques es tornen més complexes s'abandona aquesta representació simètrica, i entren en acció les àrees d'associació del cervell i cada una es desenvolupa a la seva manera d'acord amb l'experiència. Per poder realitzar qualsevol tasca, necessitem utilitzar els dos hemisferis, especialment si aquesta és complicada, sempre cercant un equilibri entre ells dos. Ja que tenim una sola boca, (a diferència del dofí, que té mecanismes de fonació separats per al costat dret i per al costat esquerre), en el cervell humà, no són necessaris centres del llenguatge dret i esquerre. Per tant, a la majoria de les persones els centres del llenguatge es troben limitats a un sol costat del cervell, més freqüentment l'esquerre, encara que el quinze per cent dels esquerrans el tenen a l'HD.

Les persones que parlen amb fluïdesa, i des de petits, una segona llengua, utilitzen zones extres del seu cervell quan s'han d'expressar en la seva llengua no materna. Aquestes zones es corresponen amb el putamen, i controlen els processos d'aprenentatge i memòria; també es manté la asimetria funcional, ja que s'activa, majoritàriament, el nucli putamen del costat esquerre.

No obstant això, els dos hemisferis participen en els processos emocionals i en els processos del llenguatge, encara que freqüentment es designa l'HE com el cervell verbal i el dret com el no verbal. La parla no és tan sols una funció cortical; els conductes fibrosos subcorticals, així com les àrees de substància grisa profundament arrelades dins del cervell i en particular del tàlem, participen també en la parla i el llenguatge, especialment el tàlem esquerre. Per tant, la parla és el resultat de la integració d'un sistema cortical i subcortical.

Smolka i Eviatar [1999] varen demostrar que els signes diacrítics estan processats com a informació visual a l'HE i com a informació fonològica en l'HD.

Sperry, Gazzaniga i Bogen [1969] varen confirmar l'especialització dels hemisferis cerebrals i varen establir que la capacitat de parlar, escriure, llegir i raonar amb números és fonamentalment responsabilitat de l'HE, mentre que l'habilitat per percebre i orientar-se en l'espai, fer tasques geomètriques, elaborar mapes conceptuals i rotar mentalment figures són executades predominantment per l'HD.

Els estudis han demostrat que l'HD és superior a l'esquerre en la discriminació entre colors i formes, la qual cosa ocorre no tan sols en el camp visual sinó també amb els altres sentits; per exemple els pacients amb lesions a l'HD tenien dificultats per discriminar quina de les dues pressions que es feien en el cos era més intensa, o recordar amb exactitud a on l'havien punxat amb una agulla (discriminació tàctil). També tenien problemes per orientar-se amb laberints quan l'embenaven els ulls. L'HD és superior a l'esquerre en el maneig de les relacions de l'espai. Sperry, Gazzaniga i Bogen [1969] varen documentar, per estudis electroencefalogràfics, que quan l'HE es troba actiu, l'HD està relaxat i viceversa i que la persona necessita un balanç entre els hemisferis per funcionar saludablement.

Sperry [1973] descriu l'especialització de cada hemisferi de tal forma que l'esquerre és, generalment, el costat dominant, ja que predominen els dretans sobre els esquerrans, i està implicat en el raonament, la llengua, l'escriptura i la lectura, mentre que l'HD està implicat més en processos no verbals tals com art, música i

comportament creatiu.

Pel que fa a la asimetria del sistema visual, Mishkin, Ungerleider i Macko [1983] varen trobar que la identificació de paraules és més eficient en el camp visual dret.

Quant a la asimetria del sistema auditiu, Kimura [1967] va estudiar que escoltant parells de dígit és més eficient l'orella dreta en relació amb l'esquerra. Al contrari, en el reconeixement de melodies és superior l'orella esquerra.

Amb relació a la asimetria del sistema somatosensorial, la mà esquerra de persones destres és més hàbil en el reconeixement de formes estereognòsiques. El sistema Braille és llegit amb més rapidesa amb la mà esquerra.

La asimetria del sistema motor: el domini de l'expressió facial té una resposta més precoç a l'hemicara esquerra [Goodale i Milner, 1992].

La asimetria funcional dels hemisferis cerebrals és econòmica i permet que el teixit cerebral realitzi una més àmplia varietat de funcions de la que seria possible si els dos hemisferis fossin una rèplica l'un de l'altre.

Ver Lee [1986] diu que el que fonamentalment diferencia els dos hemisferis cerebrals, quant a les funcions que desenvolupen, és el seu estil de processament de la informació. Per tant, afirma que el fet de que l'estil de processament de l'HE sigui més eficient quan tracta un tipus d'informació temporalment organitzada com el llenguatge no significa que el llenguatge estigui situat en el costat esquerre del cervell. De la mateixa manera, el pensament visual espacial no radica en l'HD, sinó que s'especialitza en una modalitat de procés que percep i construeix pautes i en conseqüència és més eficient.

Existeixen dues modalitats de pensaments, una de verbal i una altra de no verbal representades pels hemisferis cerebrals esquerre i dret respectivament. No obstant això, els sistemes educatius de la societat occidental tendeixen a privilegiar el desenvolupament de l'HE.

Levy [1977] manté que la asimetria funcional és el resultat biològic del procés d'adaptació de l'individu en el transcurs de l'adaptació filogenètica.

Per tant, són característiques de l'HD:

El llenguatge no verbal, la intuïció, l'espontaneïtat, el cant, la utilització d'imatges quan un pensa i recorda, la recitació de poemes, l'entonament de cançons (ritme), la discriminació de colors, el dibuix i la manipulació d'objectes, les expressions a través de la cara, la veu, els gests corporals, el record de cares,

formes, melodies, imatges, històries, situacions emocionals, somiar despert, la imaginació, la creativitat, els descobriments... (Figura 1)

Característiques de l'HE:

El llenguatge verbal, la utilització de paraules per anomenar, descriure, definir, pensar amb paraules, utilitzar símbols per anomenar les coses, utilitzar estructures de jerarquia, lletrejar paraules, organitzar la resposta a instruccions verbals, el càlcul i l'anàlisi matemàtica (analítica), recordar noms, fets, dies, seqüències motores complexes, les coses estructurades...(Figura1).

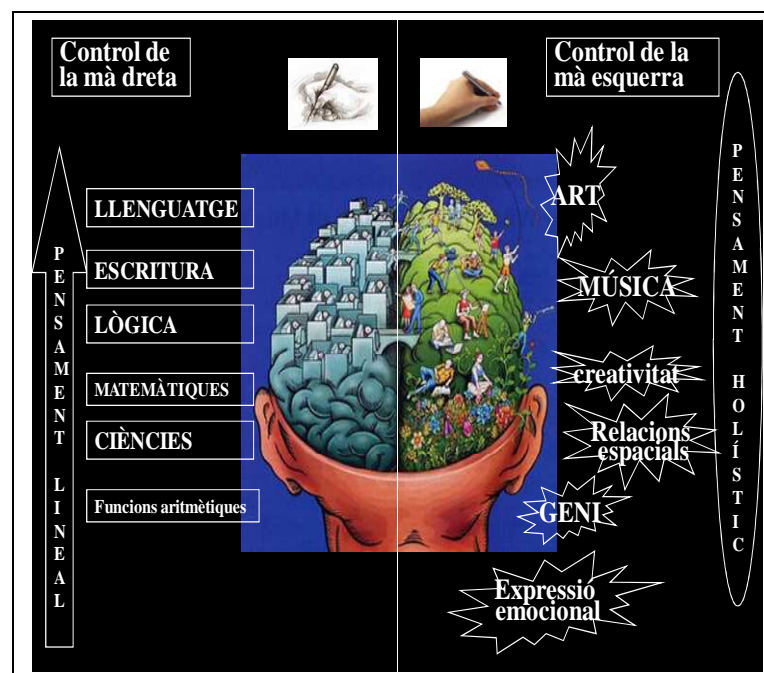


Fig. 1: Funcions dels hemisferis cerebrals

El cervell treballa com una unitat, com un tot, és a dir els dos hemisferis són part d'un sistema anatòmic més gran i extens que comprèn els dos hemisferis, les connexions entre ells, les estructures subcorticals i altres components neurològics; a part de l'estructura asimètrica i l'especialització, els hemisferis actuen recíprocament per produir la unitat de l'acció i del pensament. El que ocorre des del punt de vista electrofisiològic i bioquímic afecta tota la resta.

La dominància és un procés central inconscient i involuntari, situat més enllà del control del subjecte, amb un predomini relatiu d'un hemisferi cerebral en la realització d'una determinada funció mental, generalment es fa referència a l'hemisferi que controla el llenguatge.

La lateralitat es produeix quan un costat del cervell controla una determinada

funció; és una manifestació efectora de la dominància cerebral, que es tracta d'un procés perifèric, conscient i situat baix el control del subjecte en relació amb l'elecció de mà, peu, ull, orella, que el subjecte percep i pot modificar. Més freqüentment es concep com el predomini funcional d'un costat del cos sobre l'altre.

Dues preguntes fonamentals en relació amb la lateralitat motora romanen encara sense resposta definitiva.

Primera: quina és l'avantatge de ser destre en relació amb ser ambidextre?

Segona: per què alguns individus són esquerrans?



### 3.- EL SON

*Però no és possible que els humans  
estiguin sempre desperts, perquè els  
immortals han assignat per a cada  
cosa un temps als homes moridors  
que viuen damunt la terra fèrtil.  
[Homer, VIII aC]*

#### 3.1.- Els cicles d'activitat i repòs en el regne animal

Tant els organismes unicel·lulars com els pluricel·lulars més complexos dels regnes vegetal i animal presenten activitats biològiques repetitives al llarg del temps, amb una periodicitat definida. Algunes d'aquestes activitats cícliques estan relacionades amb els canvis diaris produïts per la rotació i la translació de la terra al voltant del sol, com són els cicles de llum i foscor diaris i la variació cíclica del dia i de la nit al llarg de l'any [Szymansky, 1920]. Aquest patró bifàsic d'activitat i repòs ha estat àmpliament documentat en espècies no mamífers com peixos, aus, rèptils i insectes [Tobler, 1989].

La capacitat d'adaptació dels organismes a aquestes variacions periòdiques externes i, per tant, de modificar la seva fisiologia i el seu comportament ha resultat clau per a la supervivència de les espècies. El continu reajustament dels paràmetres fisiològics davant de les pertorbacions del medi extern es defineix amb el terme d'homeòstasi, proposat per Cannon el 1928. Aquest concepte implica la presència d'un circuit de retroalimentació de caràcter regulador o restaurador del valor de la variable. La mateixa naturalesa d'aquests processos reguladors porta implícita la tendència a l'oscil·lació. Els circuits de retroalimentació, en funció del seu retard i del seu amortiment, tendeixen a oscil·lar per se, i produeixen, en determinats sistemes, oscil·lacions internes. Tanmateix, molts dels ritmes biològics estudiats fins al moment són endògens, és a dir, no estan dirigits per una variable periòdica externa sinó per un mecanisme intern. Per exemple, el ritme d'activitat i repòs que mostren diàriament els ratolins, amb activitat nocturna i descans diürn, es manté en condicions ambientals constants, cosa que demostra el seu caràcter endogen.

Els ritmes endògens estan generats per alguna forma de rellotge biològic. S'entén per rellotge biològic l'estructura interna d'un organisme responsable de la

generació d'una categoria d'oscil·lació biològica, el període de la qual és proper i se sincronitza amb el d'algun cicle ambiental extern.

No és difícil acceptar que la divisió del temps en els cicles d'activitat-inactivitat és clarament adaptativa i que un animal que ajusti la seva activitat d'acord amb les circumstàncies ambientals més favorables presentarà un clar avantatge sobre un altre que, per exemple, romangués actiu contínuament. Per això, no hi ha dubte que la capacitat de respondre als canvis cíclics ambientals i de fer previsions sobre el seu comportament ha d'haver estat afavorida per la selecció natural [Aschoff, 1964].

El sistema nerviós central, SNC, és el lloc on es localitzen alguns dels rellotges biològics més importants, tant en vertebrats com en invertebrats. Neurones i circuits neuronals formen oscil·ladors centrals que són responsables de la generació i el control de nombrosos ritmes de freqüència alta (respiració, locomoció, etc.) i que per aquesta raó reben el nom d'ultradiaris. Altres ritmes tenen una freqüència de 24 hores aproximadament i reben en nom de circadiaris. Finalment, també existeixen ritmes de freqüències encara més lents: els ritmes infradiaris.

### 3.2.- *El son com a comportament*

L'existència dels estats d'activitat abans descrits pot servir per definir el son des d'un punt de vista comportamental. Així doncs, es podria considerar que el son i la baixa activitat són equivalents, de la mateixa forma que ho són l'activitat i la vigília.

A començaments del segle XX, Pieron [1913] va establir tres criteris per definir el son comportamental:

- I) Repòs motor.
- II) Llindars sensorials elevats.
- III) Fàcil reversibilitat.

A aquests criteris Flanigan [1973] va afegir:

- IV) Adopció d'una actitud postural estereotipada.

Bruce Durie [1981] en va incorporar dos més:

- V) Ús de llocs específics on dormir i
- VI) Organització cíclica circadiària.

Aquest últim autor va proposar que podria afirmar-se que dormiria qualsevol animal que presentés quatre o més d'aquestes sis característiques. Al contrari, cal suposar que aquells que en presentin un nombre menor simplement tindran estats cíclics d'activitat i inactivitat.



Finalment, I. Tobler [1985] va afegir un altre criteri:

VII) És un estat regulat, ja que presenta efectes de privació i de sacietat.

D'acord amb aquesta definició del son, existeixen molts animals que tenen son comportamental. Entre ells poden incloure's nombrosos invertebrats i, amb poques excepcions, tots els vertebrats. El que determina que existeixi aquest son és, evidentment, un elevat nivell de complexitat en el comportament, o el que és el mateix, en el SN. Animals sense cervell o amb cervell molt reduït no podran expressar son amb el mínim de les característiques exigides per la definició abans proposada.

### *3.3.- El son poligràfic*

Si a través de criteris conductuals i fisiològics es pot definir el son i distingir-lo d'un simple repòs [Campbell i Tobler, 1984], els criteris electrofisiològics són els que han permès establir que el son d'aus i mamífers no és un estat homogeni; dins d'ell ocorren fases o etapes que tenen manifestacions bioelèctriques pròpies. Les diferents etapes definides bioelèctricament han pogut correlacionar-se amb diferents nivells de profunditat del son i amb variacions específiques d'altres variables fisiològiques.

Per a la caracterització des del punt de vista electrofisiològic del son i les seves etapes s'utilitzen els anomenats registres poligràfics. Aquests registres consisteixen en la captació simultània d'una sèrie de variables indicadores del son. El principal indicador del son és el registre de l'activitat elèctrica cerebral o electroencefalograma, EEG. A més, per tenir una bona definició de les diferents etapes del son, [Rechtschaffen i Kales, 1968], és imprescindible comptar amb el registre dels moviments oculars o electrooculograma, EOG, de l'activitat de la musculatura antigravitatòria, electromiograma, EMG i l'activitat cardíaca, ECG. Els registres poligràfics són, per tant, imprescindibles per a l'estudi del son, ja que a través d'ells es poden objectivar i catalogar les seves diferents etapes i d'aquesta forma conèixer-ne la durada i l'organització seqüencial en condicions tant normals com patològiques.

La caracterització de les diferents fases o etapes del son mitjançant criteris electrofisiològics permet a més determinar la qualitat del son o la seva dependència de factors exògens (fàrmacs, sorolls, etc.); així mateix, la bona caracterització fenomenològica del son i les seves etapes des del punt de vista bioelèctric ha estat

el factor que ha permès dur a terme una investigació molt fructífera dins del camp de la neurofisiologia per conèixer els mecanismes d'aquest estat i les seves diferents etapes.

### *3.4.- Les etapes del son*

Les primeres aportacions dels registres d'EEG duts a terme per Berger entre els anys vint i trenta del segle XX varen indicar que existia una correspondència entre les característiques de l'EEG i els nivells de consciència. En vigília activa hi havia un traçat d'EEG amb ones ràpides i de petit voltatge, mentre que a mesura que s'aprofundia en el son, l'EEG es feia més lent. Loomis et al. [1935] varen establir una primera classificació de les etapes de vigília i son en humans, que va associar amb diferents nivells de consciència; va indicar que quan el nivell de son era més profund (amb el llindar més alt per despertar), en l'EEG pràcticament només apareixien ones lentes d'alt voltatge, semblants a les que es presentaven en estats de coma profund. Durant molt temps es va pensar que existia una correlació estricta entre el patró d'ones electroencefalogràfiques i la profunditat del son: durant la vigília activa es presentava un patró amb ones ràpides de baix voltatge, al qual es va anomenar EEG d'activitat o desincronitzat, mentre que durant el son el patró d'EEG era sincronitzat, denominació amb la qual s'indicava la progressiva aparició d'ones lentes d'alt voltatge que presentaven el seu màxim desenvolupament durant el son profund.

Al principi dels anys cinquanta del segle XX, al laboratori de son de Chicago, Aserinsky i Kleitman [1955] varen descobrir que hi havia un tipus de son molt comú en infants però que també es presentava d'una forma recurrent en adults, així com també l'estreta relació d'aquest tipus de son amb la producció de somnis [Dement i Kleitman, 1957]. Poc després, Jouvett [1962] va publicar resultats similars al gat. Aquest son es caracteritzava per ser "inquiet", amb moviments oculars ràpids molt notoris i amb irregularitats en la freqüència cardíaca i respiratòria. Conductualment, era un son profund en el qual hi havia una relaxació muscular màxima i el seu llindar de despertar era més alt o almenys tan alt com el son tranquil profund amb ones lentes en l'EEG. Paradoxalment, malgrat que el son amb moviments oculars ràpids era son profund, els registres d'EEG demostraven que l'activitat elèctrica associada presentava un patró desincronitzat o d'activitat molt similar a la de les etapes de la vigília. L'interès pel son amb moviments oculars ràpids va créixer enormement a

partir del seu descobriment, no només per aquella paradoxa, sinó també perquè es va establir que l'activitat onírica tenia lloc durant aquesta etapa de son. Aquest son es va anomenar son REM (*rapid eye movements*) i també, "son paradoxal", una denominació que al·ludeix a la paradoxa de ser un son profund però amb activitat ràpida en l'EEG. L'altre tipus de son es va denominar, son lent (SWS, *slow wave sleep*), atès que estava associat a un EEG sincronitzat amb ones lentes i també, en contrast al son paradoxal, son NREM. Aquest últim nom s'aplica en especial a l'espècie humana, en la qual no sempre es troben ones lentes durant les primeres fases del son. Posteriorment, es va poder arribar a establir que el son lent i el son paradoxal o REM es presentaven amb totes les seves característiques bioelèctriques no només en els humans sinó també en la resta dels mamífers i en les aus.

Després del descobriment que el son no era un estat homogeni es varen unir els esforços dels investigadors per establir una metodologia comuna en l'obtenció i la classificació dels registres poligràfics, de manera que es poguessin valorar les diferents etapes de son d'una manera anàloga als diferents laboratoris. Després d'una anàlisi exhaustiva de nombrosos registres obtinguts en cents de subjectes humans, es varen establir els criteris per registrar i classificar les etapes del son en els humans. Aquests criteris varen ser publicats en un manual publicat el 1968 per Rechtschaffen i Kales.

### **3.4.1.- Caracterització electrofisiològica de les etapes del son**

D'acord amb els criteris establerts, la classificació de les etapes o fases del son en l'home adult va quedar establerta de la manera següent (Fig. 2).

#### **-Fase 0. Vigília**

EEG: ones ràpides de baix voltatge per sobre dels 13 Hz (activitat beta) quan l'individu està actiu o té els ulls oberts. Aparició del ritme alfa (8-12 Hz) quan l'individu es manté despert en repòs sensorial i psíquic amb els ulls tancats. Aquest ritme és especialment notori en els registres de regions occipitals, però sols s'observa en els humans i els primats.

EOG: absència de moviments oculars en repòs.

EMG: to muscular tònic bé apreciable als músculs antigravitoris.

#### **-Fase 1. Endormiscament**

EEG: activitat amb ones ràpides amb baix voltatge entre les quals apareixen ones més lentes de petit voltatge dins de la banda de freqüència theta (4-7 Hz); aquest patró d'EEG es denomina "ritme mixt".

EOG: els ulls solen presentar moviments de rotació lenta (pendulars).

EMG: to muscular notablement reduït respecte a la vigília, però present.

#### *-Fase 2. Son lleuger*

EEG: aparició en el registre de dos o més esdeveniments especials anomenats fusos de son i complexos K. Els fusos de son són brots d'ones amb una freqüència d'uns 14 Hz (banda sigma) que duren al voltant d'un segon i que es veuen especialment en el registre de les regions centrals de la calota. El nom del fus al·ludeix que les ones a l'inici i al final del brot tenen menor voltatge que en el centre, d'allà la seva forma de fus. Els complexos K són ones bifàsiques de gran voltatge que apareixen especialment desenvolupades també en els registres de les regions centrals; solen donar-se al principi o al final d'un fus però també poden presentar-se de forma aïllada.

EOG: absència de moviments oculars ràpids.

EMG: to muscular disminuït però present.

#### *-Fase 3-4. Son profund*

EEG: presència d'ones lentes de gran voltatge dins de la banda delta (0,3-3Hz) que ocupen almenys el 20% del traçat.

EOG: absència de moviments oculars ràpids.

EMG: to muscular molt disminuït, fins i tot de vegades absent.

#### *-Fase REM. Son paradoxal*

EEG: activitat pràcticament indistingible del ritme mixt de la fase 1. En el vèrtex es produeixen amb freqüència ones de 4 a 6 Hz de morfologia típica de dent de serra. En animals experimentals es registren una sèrie d'espigues que apareixen simultàniament a l'escorça occipital, al tàlem i en el pont, d'on han rebut el nom de, pontogeniculooccipitals.

EOG: aparició de moviments oculars ràpids, aïllats o més freqüentment agrupats en salves (els moviments oculars ràpids són fenòmens fàscics d'aquesta etapa del son, ja que no són presents d'una forma contínua en el

registre).

EMG: to muscular nul, atonia total, en general coincidint amb una gran densitat de moviments oculars ràpids; poden aparèixer estrebades musculars de localització anàrquica. Si ocorre alguna d'aquestes estrebades als músculs del mentó (dels quals s'està obtenint el registre), en el traçat poden veure's moments en els quals es recupera esporàdicament el to muscular durant un temps breu. La recuperació d'una forma tònica de l'activitat dels músculs antigravitoris ocorre només quan s'acaba la fase REM i l'individu passa a una altra etapa de son o es desperta.

La divisió del son NREM en etapes només pot observar-se en l'espècie humana i en els primats. Atès que en altres animals no es reconeixen les fases 1 i 2, la divisió més freqüent del son és simplement el son d'ona lenta i el REM.

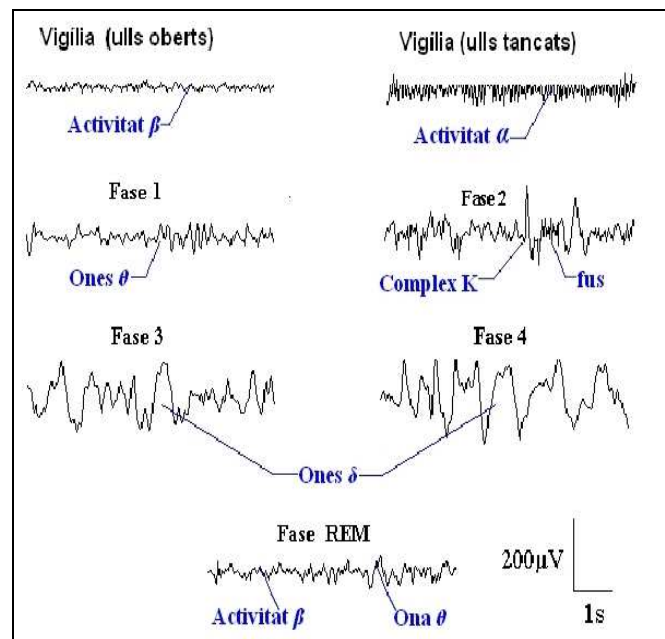


Fig. 2: Fases de l'EEG humana

### 3.5.- Control del son i les seves fases

#### 3.5.1.- Vigília

El principal substrat morfològic per a la generació i el manteniment de la fase de vigília és la formació reticular del tronc de l'encèfal, que constitueix l'anomenat sistema reticular ascendent d'activació. Els impulsos ascendents des del tronc de l'encèfal cap a l'escorça cerebral per generar un EEG poden seguir un camí a través del tàlem o bé al contrari utilitzar un camí extratalàmic a través del subtàlem i el

prosencèfal basal. Des del punt de vista neuroquímic, la vigília està associada a un alliberament molt alt d'acetilcolina, noradrenalina i serotonina en totes les àrees de l'escorça cerebral [Kievit, 1974 i Jones i Cuello, 1989]. Aquest fet està d'acord amb una elevada activitat neuronal de les regions colinèrgiques del tronc de l'encèfal (nuclis pedunculopòntic i laterodorsal del tegment pòntic), noradrenèrgiques (*locus coeruleus*), serotoninèrgiques (nuclis anteriors del rafe) i histaminèrgics de l'hipotàlem lateral.

### 3.5.2.- Son d'ona lenta

En la generació d'aquest son són fonamentals les accions del tàlem i l'escorça cerebral. El nucli dorsomedial reticular del tàlem és indispensable per a l'expressió de l'activitat electroencefalogràfica dels fusos de son, característica del son lleuger (fase 2 del son en éssers humans) [Steriade, 1990]. Les neurones GABAèrgiques del nucli reticular del tàlem són les que descarreguen de forma espontània la freqüència dels fusos de son.

L'escorça cerebral i l'orbitofrontal representen el substrat principal per a la generació de les ones lentes típiques de l'EEG del son profund d'ona lenta. Tanmateix, es considera en l'actualitat que el nucli director de la posada en marxa del son resideixen a la zona ventrolateral preòptica de l'hipotàlem [McGinty i Sziamusiak, 2001; Saper et al., 2001], que es troba connectada amb línies d'inhibició recíproca amb les regions generadores de la vigília que determina l'aparició de son o vigília clarament determinats i impedeix l'aparició d'estats mixtos indeterminats.

### 3.5.3.- Son REM

El son REM o paradoxal i tots els fenòmens bioelèctrics que el defineixen tenen una gènesi pontina. Els moviments oculars ràpids depenen de la regió paraabducens adjacent al nucli del VI nervi cranial (motor ocular extern). L'atonia dels músculs antigravitatoris es produeix per una cessació en la descàrrega de les motoneurons que innerven aquests músculs. Aquesta cessació es deu a una hiperpolarització mantinguda de la membrana de la motoneurona [Morales i Chase, 1978]. Intermitentment, poden ocórrer despolaritzacions breus momentànies provocades per un augment de l'activitat excitatòria descendent des de sistemes supraespinals, i llavors es produeixen les típiques estrebades musculars o *twitches*. L'atonia està desencadenada per la part dorsolateral del tegment pontí, més concretament el *locus coeruleus* i el *pericoeruleus* que transmeten els seus impulsos

a la medul·la espinal a través d'una sinapsi en la formació reticular bulbar magnocel·lular. En l'activació desincronitzada (bloqueig de la generació de sincronització al tàlem [Steriade et al., 1991]) de l'EEG durant el son REM participa la formació reticular a l'istme pontomesencefàlic, especialment el nucli del tegment peduncle pòntic.

### **3.6.- Fisiologia del son**

Els canvis en l'EEG, l'EOG i l'EMG no són més que el reflex d'un fet més general: el son comporta que el funcionament de qualsevol sistema orgànic tingui característiques peculiars diferents de les que s'expressen en la vigília. És més, en el funcionament d'un bon nombre de sistemes hi ha característiques diferencials durant les diferents etapes del son.

#### **3.6.1.- Sistema cardiovascular**

En comparació amb la vigília, durant el son existeix un predomini del sistema parasimpàtic, la qual cosa explica la disminució de la freqüència cardíaca. Els valors mínims ocorren durant el son lent, especialment en les fases més profundes [Sommers et al., 1993]. Durant el son lent el batec és regular, mentre que durant el son REM es presenten nombroses irregularitats; generalment, coincidint amb episodis de moviments oculars, existeixen breus taquicàrdies seguides d'un rebot de bradicàrdia. Així, l'activitat simpàtica durant el REM augmenta a nivells comparables als de vigília [Sommers et al., 1993].

Durant el son lent, la pressió arterial mitjana perifèrica registra valors mínims [Khatri i Freis, 1967], mentre que durant el son paradoxal presenta una gran variabilitat [Coccagna et al., 1971]. La reducció del cabdal cardíac [Khatri i Freis, 1967; Miller i Howard, 1976] i una menor resistència de la circulació per vasodilatació dels vasos sanguinis perifèrics són els factors que determinen la hipotensió associada al son. En subjectes humans normals, el son provoca una bradicàrdia a 55-60 pp/min, que és la conseqüència d'una depressió sinusal moderada. Es pot produir una aturada sinusal durant el REM en individus sans sense relació amb apnees ni dessaturacions d'oxigen [Guilleminault, 1984].

S'han observat ritmes inferiors a 40 pp/min en el 24% dels homes i 8% de les dones [Brodsky et al., 1971]. En la fase 3-4 hi ha una disminució notable de la variabilitat, mentre que en el REM apareixen nombroses irregularitats que se

superposen a la hipotensió típica d'aquest estat; aquestes irregularitats ocorren simultàniament amb els brots de moviments oculars ràpids.

### **3.6.2.- Sistema respiratori**

L'interès per les modificacions de la respiració durant el son sorgeix ja en els primers treballs que descrivien la fase del son REM, on de seguida varen cridar l'atenció les irregularitats respiratòries que acompanyaven l'esmentada fase [Aserinsky i Kleitman, 1953].

Posteriorment es va comprovar que la saturació arterial d'oxigen i els moviments toràcics disminueixen també durant el son REM [Aserinsky, 1965].

Durant el son, el ritme respiratori disminueix a causa d'una caiguda del metabolisme basal i de canvis en el control neural de la respiració. En el son lent la freqüència respiratòria és regular però la respiració no és més profunda que en vigília, ja que la sensibilitat dels centres respiratoris a la concentració del CO<sub>2</sub> és menor [Sullivan, 1980]. Per tant, la ventilació pulmonar disminueix, la qual cosa dona lloc a un augment del CO<sub>2</sub> alveolar que es tradueix en una baixada del pH sanguini, que produeix l'acidosi típica del son.

La respiració en el son REM és una mica més ràpida però sobretot més irregular que en el son lent; hi ha breus episodis de singlot i hiperpnea. De nou les irregularitats respiratòries del REM ocorren associades als moviments oculars ràpids i als fenòmens fàscics d'aquesta fase. Durant el REM es manifesta una hipotonia dels músculs de les vies respiratòries altes [Sullivan et al., 1979], fet que pot donar lloc a dificultats a la sortida de l'aire i produir roncs. En el REM els moviments respiratoris són exclusivament diafragmàtics, ja que l'activitat de la musculatura intercostal està abolida.

### **3.6.3.- Termoregulació**

La temperatura corporal té el seu propi ritme, que en condicions normals està acoblat al ritme circadiari del son de manera que existeix una propensió a iniciar el son quan comença a baixar la temperatura després del capvespre.

La majoria dels estudis mostren que la regulació de la temperatura interna depèn de l'estat de vigília i que, dins del son mateix, apareixen diferències notables entre les diferents fases del son. Així doncs, si la termoregulació persisteix durant el son lent, el son paradoxal ha estat considerat com un estat poiquilotherm caracteritzat per una parada momentània dels mecanismes de regulació de la temperatura



corporal [Hénane et al., 1977]. En realitat, persisteix cert grau de regulació tèrmica durant el son paradoxal [Libert et al., 1982], com persisteix també una sensibilitat tèrmica perifèrica [Canadas, Libert, i Muzet, 1982]. Quan augmenta la temperatura ambiental, la rapidesa amb què es produeix la resposta de sudoració està disminuïda i la seva amplitud també és menor [Libert et al., 1982 i Amoros, et al., 1986]. En cas d'exposició al fred, s'observa un augment de temperatura durant el son paradoxal, però aquest augment és menor que el que es troba en altres fases del son [Placa, Walker, i Berger, 1986].

En determinades circumstàncies ambientals, els canvis en la termoregulació descrits podrien posar en risc l'homeòstasi general de l'organisme. Tanmateix, s'ha comprovat que quan la temperatura ambiental es troba per sota o per sobre de la temperatura neutra, la durada dels episodis REM es redueix [McGinty i Szymusiak, 1990].

### **3.6.4.- Hormones i son**

Els sistemes endocrins, com la majoria de les grans funcions fisiològiques, sofreixen variacions rítmiques que representen un mecanisme d'adaptació a les variacions temporals del medi ambient. Dos grans mecanismes són l'origen dels ritmes biològics: les variacions hormonals depenen d'un rellotge endogen i llavors el ritme es manté fora de tota indicació temporal externa (condicions ambientals constants, "free-running"), o bé, aquestes variacions es produeixen únicament en resposta a una estimulació rítmica interna o externa i llavors desapareixen en "free-running" [Van Cauter i Turek, 1995]. Els dos mecanismes gairebé sempre estan associats, cosa que fa que l'anàlisi dels ritmes endocrins sigui complexa.

La mateixa alternança vigília-son està sotmesa a un ritme circadiari i l'efecte del son pot modificar les variacions hormonals endògenes encobrint-les o, al contrari, augmentant-les ("masking"). S'han descrit tres tipus de relacions entre el son i els ritmes endocrins [Brandenberger, 1995]. El primer és el d'una independència completa entre el ritme endocrí d'origen circadiari i l'esdeveniment o l'estructura del son. L'exemple clàssic és el de l'eix corticotrop. El cortisol augmenta progressivament durant la nit amb un màxim a primeres hores del matí per sofrir després una lenta reducció. Tanmateix, aquest exemple ha de ser matisat, ja que s'ha publicat la descripció d'una relació entre l'estructura del son i les variacions nocturnes del cortisol; el son d'ones lentes sempre ocorre durant les fases descendents dels episodis de secreció del cortisol [Follenius, Brandenberger i

Bandesapt, 1992]. El segon tipus de relació és la d'una connexió entre el son en el seu conjunt i el ritme hormonal. Així, les amplituds dels episodis de secreció de prolactina es dupliquen durant el son qualsevol que sigui l'horari o l'estructura d'aquest. També pot existir una relació entre les variacions plasmàtiques d'una hormona i una fase particular del son; és el cas de l'hormona de creixement, la secreció episòdica de la qual està estretament correlacionada amb el son d'ones lentes [Sassin, 1969; Van Cuater, 1992].

### *3.7.- La funció del son*

La funció del son és un problema la solució del qual es resisteix obstinadament. L'existència d'una regulació del son implica que el son és necessari per a alguna finalitat de forma similar a les necessitats de menjar i beure. Però la primera impressió indueix a pensar en el contrari, perquè sembla evident que l'organisme adormit és troba indefens i seria més convenient poder reaccionar a tota hora a les amenaces de l'ambient. Per això, els evidents desavantatges del son fan suposar que s'ha de compensar amb algun ocult avantatge. El problema es complica perquè sembla que no n'hi ha prou amb preguntar per què és necessari dormir sinó que a més és necessari saber per què hi ha dues fases en el son i, fins i tot, per què es donen cadascun dels signes que s'observen durant el son, per exemple els moviments oculars o els somnis, per esmentar alguns dels aspectes més vistosos. No se sap si cada un dels components que s'observen en el son té una funció pròpia o si, de forma unitària, tot el son persegueix un únic objectiu.

#### **3.7.1.- Teories restauratives**

Una de les hipòtesis més òbvies suposa que l'organisme necessita reconstruir i reparar les conseqüències del desgast que indubtablement es produeix durant la vigília [Adam, 1980]. Això ha donat origen a un conjunt de teories restauradores amb variants, segons considerin que les necessitats de restauració corresponen al cervell o a l'organisme complet [Horne, 1988]. El son seria necessari perquè ha de ser més fàcil realitzar reparacions quan no hi ha altres tasques en les quals consumir energia. Però això no necessàriament implicaria la producció d'un estat tan complex ni amb característiques tan extravagants com el del son i menys encara un estat en el qual el cervell no sols no descansa, sinó que manté un nivell d'activitat de

vegades més elevat que el de la vigília. D'altra banda, s'han realitzat complexes anàlisis buscant lesions cel·lulars i tissulars després de l'insomni forçat en animals d'experimentació. Però el resultat ha estat decebedor perquè no s'han trobat lesions manifestes, ni al cos, ni al cervell [Rechtschaffen et al., 1989]. Les úniques troballes significatives consisteixen en els canvis en la concentració d'alguns enzims del metabolisme. Aquests canvis obeeixen a l'activació i la inactivació dels gens que codifiquen la seva estructura [Tononi, Cirelli i Pompeiano, 1995]. Malgrat tot, la importància funcional d'aquests fets no està prou clara.

### **3.7.2.- Teories estalviadores**

El segon gran grup d'hipòtesis considera que el son és un estat d'immobilitat forçada amb què s'intenta reduir el consum energètic durant el temps en el qual l'organisme, atès el seu sistema de vida (diürn, crepuscular, nocturn), troba avantatges en el fet de romandre inactiu.

Les principals defenses d'aquestes hipòtesis varen ser presentades en uns treballs [Zeppelín i Rechtschaffen, 1974; Zeppelín, 1989] que varen establir l'excel·lent correlació entre la quantitat de son en diferents espècies animals i la seva taxa metabòlica. D'altra banda, investigadors de la universitat de Los Angeles [Berger, 1993] han postulat l'existència d'una continuïtat entre els estats de son i de torpor diària o la hibernació, els quals presenten una clara funció d'estalvi d'energia. El problema d'aquesta hipòtesi resideix en el fet que l'estalvi que s'aconsegueix dormint és realment molt petit si es compara amb el que s'assoleix estant despert i immòbil, potser menor que la quantitat d'energia present en un bunyol (300 calories).

### **3.7.3.- Altres teories**

Una hipòtesi que està rebent molta atenció és que el son o potser el REM serveixen per consolidar els aprenentatges i la consolidació de la memòria. S'han trobat resultats tant positius com negatius [Cipolli, 2005]. Però, si aquesta idea fos certa, l'ésser humà hauria de mostrar molt més son i més REM que qualsevol altre animal i el mateix hauria d'ocórrer en el cas del dofí, que també hauria de tenir una gran quantitat d'aquesta fase, quan o no té REM o en té una quantitat extremadament reduïda. Recíprocament, l'ornitorinc, l'animal que presenta la major quantitat de REM de tots els mamífers, hauria de tenir unes capacitats d'aprenentatge excel·lents [Siegel et al., 1997; 1998]. Sembla convenient recordar que una hipòtesi no se sosté per uns quants resultats que li siguin favorables. Al

contrari, una sola dada en contra és suficient per fer-la falsa. D'una altra forma, encara es podria pensar que la terra és plana perquè si es fessin múltiples mesures de les distàncies i els angles en camps de futbol, no hi hauria dubte que els resultats concordarien perfectament amb el que seria esperable segons la geometria euclídica.

Una altra possibilitat que està rebent molta atenció és que el son sembla ser un fenomen local, una necessitat de parts reduïdes del cervell, potser una necessitat de les mateixes neurones. Aquesta possibilitat es va plantejar després d'estimular, durant la vigília, una part reduïda del cos, perquè després va aparèixer un augment en la profunditat del son (més potència en les ones ) a les regions cerebrals relacionades amb la regió corporal estimulada [Kattler, Dijk, i Borbely, 1994]. L'existència de son asimètric en les aus o unilateral en els dofins apunta en la mateixa direcció. En resum, la necessitat de son pot ser una propietat general del teixit nerviós. Així, caldria distingir, d'una banda, entre el son i la vigília de l'organisme sencer i, de l'altra, entre el son i l'activitat de regions concretes del cervell. Durant el son de l'organisme, uns nuclis semblen dormir mentre que altres romanen desperts. Recíprocament, quan l'organisme desperta, les parts del cervell també inverteixen el seu estat. La idea és realment interessant, però en realitat, el problema no es resol, sinó que canvia. Ara cal reconèixer quina és la propietat local del teixit nerviós que es restaura amb el son.

Però les anteriors no han estat les úniques teories proposades. De la mateixa manera s'ha parlat de la funció protectora del son, de la teoria etològica de la funció del son o de la teoria instintiva [Drucker-Colin, 1995].

Un punt que val la pena considerar és una frase d'A. Rechtschaffen, que s'ha fet famosa. Aquest autor va afirmar que si el son no tingués una funció clara i definida, seria el més gran dels errors de la naturalesa. En resum, tota la complexitat del son pot ser més que un resultat lateral de l'evolució de la vigília, sense cap funció més enllà de dividir el temps en dues fases, una d'activitat i una altra de repòs.

### 3.8.- *L'electroencefalograma, EEG*

El teixit nerviós presenta com una de les seves funcions bàsiques la capacitat de generar potencials elèctrics que són la base de l'excitabilitat. La disciplina neurofisiològica que se centra en l'anàlisi de l'activitat dels generadors bioelèctrics cerebrals és l'electroencefalografia. El camp elèctric creat pels generadors cerebrals és complex i variable en funció del temps i la distribució espacial dels diferents oscil·ladors. El registre de les diferències de potencial establertes entre dos elèctrodes i la representació de les seves variacions en el domini del temps es denomina electroencefalograma, EEG. Aquest traçat presenta oscil·lacions, les freqüències de les quals varien entre 0,5 i 80 Hz, i que són conegudes com a "ritmes cerebrals". Els potencials cerebrals obtinguts amb elèctrodes de superfície reflecteixen mitjanets de corrents elèctrics a l'escorça subjacent. En sentit estricte, es denomina EEG el registre obtingut des de la superfície del cuir cabellut. Si la superfície del cervell és exposada quirúrgicament, llavors el registre és conegut com a "electrocorticograma".

Si bé és correcta aquesta distinció, en l'experimentació animal no sol aplicar-se ja que el registre transcutani o que travessa la pell amb agulles és molt inestable i amb una relació senyal-soroll molt pobre, per la qual cosa, la gran majoria de registres es realitzen amb elèctrodes epidurals o transdurals implantats de forma crònica a través del crani. Per tant, si bé en sentit estricte la gran majoria de registres en animals són un ECoG, habitualment se'ls denomina "EEG", tal com és el cas d'aquest treball.

#### 3.8.1.- Origen fisiològic de l'EEG

Tota activitat cerebral exigeix que les neurones intercanviïn senyals elèctrics i en fer-ho es detecten a la superfície del cervell tensions elèctriques, que apareixen i desapareixen. En l'origen del senyal de l'EEG s'han de distingir els potencials variables de les xarxes neuronals que generen aquestes variacions. Les evidències acumulades a través de més de 60 anys d'investigació recolzen la hipòtesi que l'origen de les ones registrades per l'EEG es troba en els canvis lents dels potencials postsinàptics que apareixen als cossos neuronals i les dendrites de les cèl·lules piramidals [Vanderwolf, 1990; Martin, 1991; Schandry, 1991]. Els corrents extracel·lulars generats pels potencials sinàptics són petits, però la suma de l'activitat d'un gran nombre de neurones pot generar potencials significatius que

poden ser detectats per elèctrodes distants. Això només és possible si hi ha una certa sincronització en l'activitat. Si els potencials postsinàptics apareixen en temps diferents, els corrents extracel·lulars podrien anul·lar-se entre si.

Les cèl·lules piramidals del *neocortex*, de l'hipocamp i del *septum* tenen la capacitat de desenvolupar una activitat sincronitzada. Al contrari, les cèl·lules de Purkinje del *cortex* cerebel·lós, malgrat ser nombroses i presentar una organització similar a les cèl·lules piramidals (elongades, paral·leles i amb múltiples dendrites), no són capaces de generar un electrocorticograma sincronitzat [Vanderwolf, 1990]. No se sap quin significat pot tenir aquesta diferència d'activitat, o si l'escorça cerebral aconsegueix algun avantatge per la seva capacitat d'activar-se en forma sincronitzada. En l'hipocamp i en el neocortex, els axons de les cèl·lules piramidals envien col·laterals que exciten interneurons, moltes de les quals tenen efectes inhibitoris intervinguts pel GABA, que afecten moltes cèl·lules piramidals, incloent-hi les que varen provocar la seva excitació. Aquest efecte inhibitori produeix la hiperpolarització de totes les cèl·lules piramidals veïnes. Quan cessa l'activitat inhibidora de la interneurona el cicle pot recomençar. El resultat d'aquesta alternança de despolarització i hiperpolarització d'un gran nombre de cèl·lules piramidals dona origen a un ritme d'ones molt més lent que les que es podrien trobar a cada una de les cèl·lules.

Els cossos neuronals de les cèl·lules piramidals estan ubicats en la 3a i 5a capa de l'escorça cerebral, el septum i l'hipocamp i són organitzades en columnes perpendiculars a la superfície cortical. Tenen dendrites apicals de més de 2 mm de llarg que travessen altres capes de l'escorça. (Fig. 3). Aquestes dendrites reben aferents del tàlem i del sistema reticular activador ascendent.

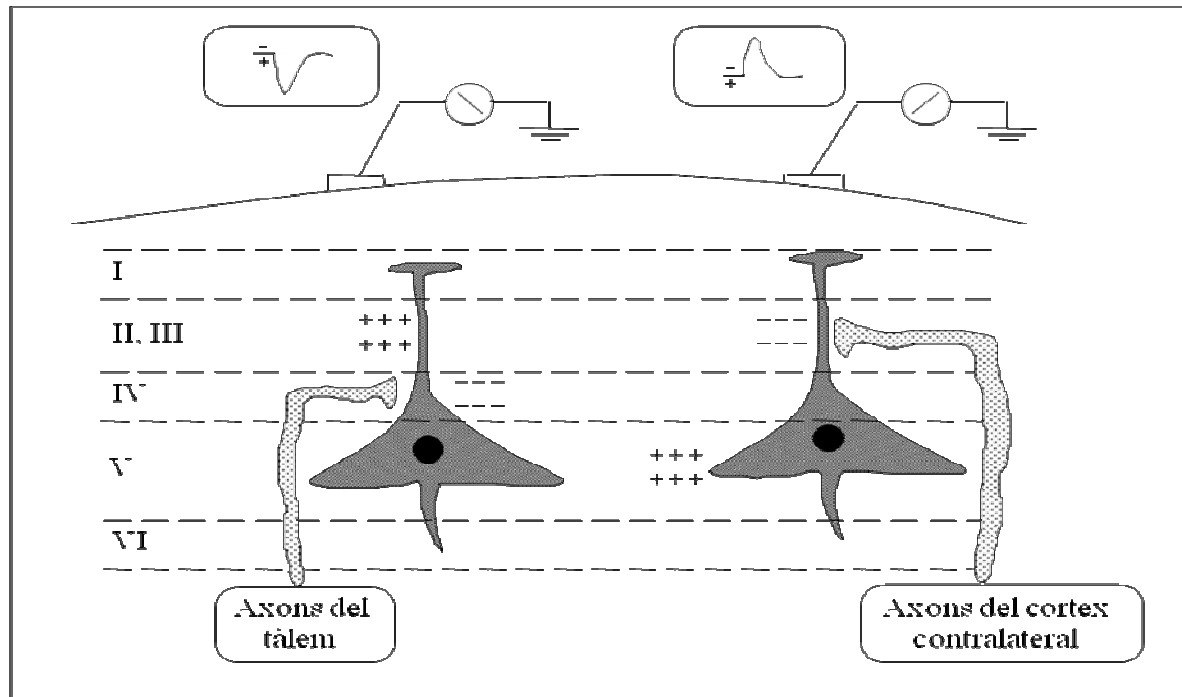


Fig. 3: Activitat sinàptica dels registres d'EEG

Els experiments electrofisiològics que proporcionaren els conceptes i la terminologia de l'EEG varen ser realitzats en animals (ex. gat) que no exhibeixen la gamma completa del patró humà d'EEG (ex. ritme alfa), encara que alguns informes primerencs [Remple i Gibbs, 1963] varen suggerir un cert paral·lelisme.

Aproximacions més properes al ritme alfa humà han estat trobades en gossos [Lopez da Silva i Storm van Leeuwe, 1978; Lopez da Silva, 1973a; 1973b] i especialment en els primats [Caveness, 1962]. Així, els termes “desincronització” i “sincronització” són emprats molt sovint com a indicatius de vigília i son, respectivament. Però els moderns registres d'activitat a freqüències altes (bandes beta i gamma) [Llinás i Ribary, 1993; Steriade, 2000] mostraren que a la vigília també hi ha sincronització. Per aquesta raó, actualment es prefereix parlar de freqüències altes i baixa amplitud com a indicadors de vigília i REM [Dement i Kleitman, 1957] i, recíprocament, d'elevada amplitud i baixa freqüència com a indicadors de son.

Els registres intracel·lulars realitzats a neurones del nucli reticular talàmic mostren que el seu potencial pot variar entre despolarització, la qual produeix potencials d'acció regulars, i EEG ràpid o hiperpolarització, que produeix potencials en ràfegues, els quals determinen ones lentes. Entre ambdós estats apareixen els fusos de son, amb activitat sigma [Steriade, Cormik, i Sejnowsky, 1993; Steriade,

2000].

### **3.9.- El son dels mamífers marins i de les aus.**

#### **3.9.1.- El son dels dofins**

Els dofins dormen tan sols amb la meitat del cervell; desconnecten un dels seus hemisferis cerebrals, mentre que l'altre es manté despert i exerceix el control sobre les funcions vitals. Després d'un temps els papers s'intercanvien [Mukhametov, Supin i Polyakova, 1977]. Durant els episodis de son d'ona lenta unihemisfèric (USWS), l'ull contralateral a l'hemisferi que dorm està tancat (o en un estat intermedi); mentre que l'ull contralateral a l'hemisferi que està despert està més sovint obert (o en un estat intermedi). L'obertura bilateral dels ulls indicava la vigília de l'animal en més d'un 80% dels casos [Lyamin et al., 2008]. A més, els cetacis no mostren gairebé REM o no en mostren gens.

Altres mamífers marins (pinnípedes, sirènids) mostren els mateixos trets però només durant el son aquàtic. Al contrari, mostren son bilateral i REM en dormir en terra [Lyamin, 1993].

Els cetacis mostren paràlisi respiratòria amb anestèsia superficial, mentre que en els mamífers terrestres la respiració només s'atura després de dosis altes d'anestèsics [McCormick, 1969, Ridgway, 2002]. Això va portar a pensar que la respiració en cetacis és voluntària i, per tant, que un estat de completa inconsciència, tal com té lloc en els mamífers terrestres quan dormen, interferiria en la respiració. Per això, el son bihemisfèric normal seria inadaptatiu en ells i el desenvolupament de son unilateral s'hauria d'haver afavorit per quedar-se en vigilància contínua sense perdre els avantatges (desconeguts) del son [Mukametov, 1987; 1995]. D'aquesta manera els cetacis i altres mamífers aquàtics aconseguixen dormir unes vuit hores, en períodes que varien des d'uns quants minuts fins a dues hores.

#### **3.9.2.- El son asimètric de les aus**

El son asimètric de les aus, en principi, és semblant al dels dofins i altres mamífers marins, però la diferència entre els dos hemisferis no és tan clara com als cetacis. Per aquesta raó es prefereix parlar de "son asimètric" en comptes de dir "son unilateral". S'ha comprovat que l'ull dirigit cap a l'exterior d'un grup d'ànecs roman més temps obert que l'ull que es dirigeix a l'interior de l'esbart d'aus. Aquest son asimètric pareix relacionat amb l'evitació dels depredadors.



## **4.- ESTUDI DE LES ASIMETRIES MOTORES I DE L'EEG A LES RATES**

### **4.1.- OBJECTIUS DEL TREBALL**

Tal com s'ha mostrat a les pàgines precedents, la asimetria cerebral va ésser considerada durant molt de temps com una característica única de l'espècie humana. Durant els darrers 40 anys, s'han trobat evidències significatives que suggereixen que el cervell animal està també lateralitzat. Així s'han trobat asimetries cerebrals en la majoria de mamífers, en aus, en peixos en amfibis i rèptils [Denenberg, 1981; Glick i Ros, 1981; Glick, 1985; Bisazza, Rogers i Vallortigara, 1998; Pereda et al., 2002]. A més, l'existència de asimetries s'ha estès a altres grups d'animals com insectes [Rogers i Vallortigara, 2008] o aràcnids [Ades i Ramires, 2002], cosa que suggereix que la lateralització animal és universal i té importants avantatges evolutius [Vallortigara i Rogers, 2005]. S'han determinat asimetries durant el son en humans, gats, conills i rosegadors [Goldstein, Stoltzfus i Gardocki, 1972; Roth, Achermann i Borbély, 1999].

Les asimetries individuals són generalment constants, però en determinats casos s'han trobat asimetries fluctuants en resposta a alguns estímuls o a l'administració de drogues. En relació amb això, la immensa majoria de les asimetries fluctuants s'han trobat durant el son, als ocells i als mamífers marins. En canvi, només s'han observat a un petit nombre de mamífers terrestres i mai no han rebut suficient atenció. En molts de casos les asimetries són el resultat d'una sobreestimulació sensorial en vigília, d'una privació de son durant un període mes o menys llarg [Vyazovskiy, Borbély i Tobler, 2002] o depenen d'estrès i drogues [Carlson, Glick i Hinds, 1987; Nielsen et al., 1999] i són mesurables mitjançant l'EEG. L'explicació d'aquestes asimetries són diverses en funció de les característiques particulars de cada cas. Consideració apart mereix el cas del son unihemisfèric trobat sovint en mamífers aquàtics (cetacis, pinnípedes i sirènids), on la dominància és fluctuant, un dels hemisferis està en vigília o en un estat intermedi entre la vigília i el son superficial, mentre que l'altre roman en son profund [Mukhametov, Lyamin i Polyakova, 1985], i hi ha una alternança entre els dos hemisferis. La causa del son unihemisfèric encara no està establerta.

Davant tots aquests antecedents, es va proposar com a primera hipòtesi de treball, esbrinar la possible existència de asimetries fluctuants observades en el

comportament de gir de les rates, comparant entre els períodes de dia i de nit; com a segona hipòtesi, esbrinar si aquestes asimetries fluctuants es presentaven a l'EEG durant el cicle son-vigília. La distinció entre el dia i la nit es va fer per conveniències metodològiques.

S'ha dividit els experiments en aquest bloc en dos:

- I. Estudi de les asimetries motores mitjançant el test de gir
- II. Estudi de les asimetries a l'EEG durant el cicle son-vigília

## **4.2.- MATERIALS I MÈTODES**

### **4.2.1.- Animals d'experimentació**

Aquest estudi s'ha dut a terme amb sis rates Sprague Dawley mascles, de 250-350 g de pes. Els animals estaven allotjats en gàbies agrupats de dos en dos. Tenien aigua i aliment (pinso comercial per a rates, Panlab SL) *ad libitum* i varen ésser sotmesos a períodes de 12 hores de llum (30 - 50 lux durant la fase il·luminada, de les 8.00 h a les 20.00 h) i 12 hores de fosca, en una sala termostatitzada ( $22 \pm 1^\circ\text{C}$ ). Tots els experiments es varen realitzar sota l'aprovació del Comitè d'Ètica de la UIB.

### **4.2.2.- Metodologia**

#### **I. Estudi i anàlisi de les asimetries motores**

Tal com s'ha esmentat anteriorment, un fenomen àmpliament conegut és la rotació espontània que presenten els rosegadors amb lesions unilaterals dels sistema nigroestriatal. Tal rotació es du a terme persistentment cap el mateix lloc de la lesió (Glick, 1983). Aquesta rotació es veu augmentada mitjançant l'administració d'amfetamines i altres agonistes dopaminèrgics. També es coneguda la rotació espontània d'animals no lesionats, encara que en menor mesura, quan s'administren les mateixes drogues que als animals lesionats. I es més, aquesta rotació es produeix també en animals no tractats i en la mateixa direcció que després de l'administració dels agonistes dopaminèrgics.

Als animals se'ls va administrà apomorfina a dosi de 2,5mg/kg per via intraperitoneal com agonista dopaminèrgic per tal d'induir la rotació espontània, i immediatament després se'ls va sotmetre a la prova de la preferència rotacional utilitzant un rotàmetre format per una cambra cilíndrica de 30 cm de diàmetre i 30 cm

d'alçada, dins una cambra insonoritzada. Es varen connectar els animals al braç sensor del rotàmetre amb una brida de niló per la cintura. S'enregistrava el comportament rotacional durant un període de 48 hores i s'acumulaven els girs complets de 360° en períodes de 5 minuts. No es restringien l'aliment ni l'aigua durant les proves.

A la figura 4 es mostra el mètode d'anàlisi de les rotacions. El rotàmetre [Pons et al., 1990] es trobava a dins una cambra insonoritzada i tenia les següents parts:

1. Recinte de proves per a l'animal. Consta d'un cilindre de 30 cm de diàmetre i 30 cm d'alçada. Acoblat a les parets tenia l'abeurador i un recipient amb pinso. S'acumulaven els girs complets de 360° en períodes de 5 minuts.
2. El trespòl es netejava després de cada ús. El sòtil, de plàstic transparent, disposava de quatre *reed relays* encapsulats en vidre i situats en quatre sectors separats entre si 90°. Aquests *relays* s'activaven amb un imant rotatiu connectat a l'animal amb una brida de plàstic.
3. Els polsos produïts en tancar-se els contactes dels *reed relays* sota l'acció dels moviments de l'imat eren transmesos a un conformador de polsos, on eren convertits en polsos de duració i amplitud regulars, els quals activaven quatre *relays* que tancaven els contactes corresponents a quatre lletres del teclat de l'ordinador. D'aquesta forma, cada moviment de l'animal que tingués una amplitud superior a 90° determinava l'entrada a l'ordinador d'una lletra. Si, per exemple, un gir complet de l'animal causava l'entrada de les lletres A, B, C i D, la seqüència ABCD indicaria un gir complet de 360 graus en direcció horària. Per contra, la seqüència DCBA indicava un gir complet en direcció antihorària.
4. Un senzill programa en BASIC transformava la seqüència de lletres en moviments de 90° en una direcció o l'altra. A més, també emmagatzemava el moment temporal en el qual s'efectuava cada moviment.
5. Els resultats del programa servien per traçar un gràfic demostratiu del comportament de girs en la sessió completa que, tal com s'ha expressat abans, tenia una durada de 48 hores per animal.

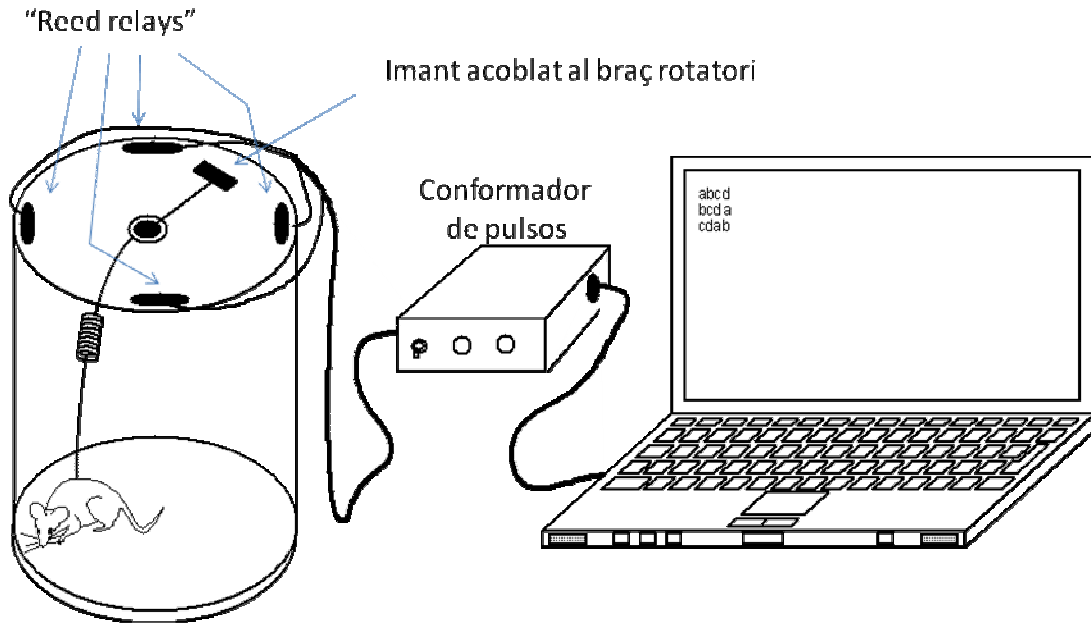


Fig. 4: Representació esquemàtica del rotàmetre

## II. Estudi i anàlisi de les asimetries a l'EEG durant el cicle son-vigília

### Cirurgia per a implantar els elèctrodes de l'EEG

Previ a la intervenció quirúrgica es varen anestesiàr els sis animals utilitzats mitjançant injecció intraperitoneal amb una mescla de fàrmacs que es va preparar amb 1 ml de ketamina + 0,8ml de diazepam + 0,2 ml d'atropina; a dosi de 4ml/k. A continuació es varen implantar quirúrgicament elèctrodes crònics a les rates per a polisomnografia convencional. Es varen col·locar 4 elèctrodes de plata simètrics enregistradors d'EEG, dos en el còrtex frontal (2 mm anterior i 2 mm lateral, amb referència al punt bregma) i dos en el parietal (-3 mm posteriori i 2 mm lateral amb referència al bregma). L'elèctrode referencial es va col·locar en el cerebel (2 mm posterior al punt lambda). Es varen col·locar dos elèctrodes addicionals per a registre d'EMG en els músculs del coll. Tots els elèctrodes es varen adherir al crani amb resina acrílica per a connectors miniatura. Es varen deixar els animals un mínim de dues setmanes a les gàbies d'allotjament amb aigua i beguda *ad libitum* per a la recuperació de la intervenció i l'adaptació a les condicions d'enregistrament.

### Enregistraments

Els enregistraments es varen dur a terme a la mateixa gàbia d'anàlisi del comportament rotacional, situada a una cambra insonoritzada i termostatzada, amb

control de llum-foscor. Els animals estaven connectats a un polígraf amb contactes rotatius que garantien les connexions elèctriques i els permetien llibertat de gir. Encara que la freqüència de l'EEG tingui un rang entre 1 i 60 Hz, el son bàsic del les rates s'ha definit a la gamma de 0,5 a 30 Hz [Gottesman, 1992]. Per aquesta raó, l'anàlisi de l'EEG es va restringir a aquesta banda. Després de l'amplificació, el senyal es va incorporar a un convertidor A/D de 12 bits a 200 Hz i es va emmagatzemar per a la seva anàlisi posterior.

A més de l'enregistrament poligràfic, el comportament dels animals també es va enregistrar utilitzant un aparell videoregistrador intervalomètric a una velocitat de 3 imatges/s. Les marques de temps dels registres polisomnogràfics i les de l'enregistrament de vídeo es varen sincronitzar amb cura amb un error menor de  $\pm 1$  s. Es varen fer registres continus durant un període de 48 h per a cadascun dels animals.

#### Anàlisi dels enregistraments

De cada animal es varen analitzar segments d'EEG de 30 segons. Els segments es varen seleccionar quan mostraven alguna fase de son (REM o NREM) i de vigília sense ambigüitats ni artefactes. Tot i que no es va enregistrar EOG, la combinació d'immobilitat, atonia muscular en l'EMG i ones theta a l'EEG es considera suficient per a la diferenciació de la fase REM a les rates [Gottesmann, 1992]. Com a resultat final, es varen utilitzar per a l'anàlisi de cada animal un mínim de 5 segments de cada elèctrode per cada etapa del son o de la vigília i per a cada condició d'il·luminació (llum i fosca).

Cadascuna de les seqüències numèriques corresponents a cadascun dels segments varen ser traslladades a una taula d'Excel, que va donar com a resultat 6.000 valors (30 s x 200 Hz) per cada segment. En una primera fase es va calcular l'arrel quadrada de la mitjana dels quadrats (RMS) de tots els segments dels diferents estadis, elèctrodes i condicions d'il·luminació. D'aquesta forma, primerament varen obtenir-se els valors de la asimetria dreta-esquerra després de fer la mitjana de la potència de cada hemisferi per cada estat i per cada condició d'il·luminació.

No obstant això, atès que les asimetries poblacionals dreta-esquerra no són prou significatives a la rata, i donant que encara que es varen trobar algunes diferències significatives, el nombre i la magnitud varen ésser escassos, es va

resoldre agrupar els registres obtinguts segons l'hemisferi dominant (HDo) enfront al hemisferi no dominant (HnDo), per a cada animal, cada elèctrode, cada fase de vigília o son i cada condició de il·luminació. Es definia l'HDo per a cada elèctrode com el que mostrava l'amplitud RMS més alta.

Es va calcular l'índex de asimetria (IA) per a cada segment, d'acord amb la següent expressió:

$$IA = (HDo \times 100) / (HDo + HnDo)$$

En què HDo i HnDo són les amplituds RMS de l'hemisferi dominant i no dominant, respectivament. L'IA representa el percentatge d'amplitud del costat dominant i el complement (100 - IA) és el percentatge d'amplitud del costat no dominant. Es varen calcular els índexs de asimetria:

- 1) de la potència de l'EEG de l'HD (hemisferi dret) enfront de l'HE (hemisferi esquerra).
- 2) de la diferència entre la potència total dels hemisferis dominant i no dominant, independentment de que fossin drets o esquerres.
- 3) dels HDo i HnDo en cadascuna de les bandes de l'EEG, per cada elèctrode després d'haver-los sotmès a la Transformada ràpida de Fourier (*Fast Fourier Transform*, FFT), per cada estat (vigília, NREM i REM) i per cada il·luminació.

La Transformada de Fourier és un algorisme que permet descompondre un senyal complex en el seus components elementals. El resultat d'aplicar la FFT a l'EEG, que és una ona de forma complexa, permet obtenir les freqüències bàsiques que el formen. El procés invers, la Síntesi de Fourier, permet recompondre el senyal inicial donats els seus components. D'aquesta forma, la FFT permet obtenir la potència del senyal a cadascuna de les freqüències bàsiques de l'EEG. Així, utilitzant la FFT es pot obtenir la potència, per exemple, als 0,5Hz, a 1Hz, a 1,5Hz, etc., fins a la freqüència màxima, que normalment són 30Hz. Si l'anàlisi es du a terme d'aquesta manera, el senyal s'haurà descompost en "bins" de 0,5 Hz. Però també es pot aplicar per obtenir la potència en altres marges de freqüència i per al cas de l'EEG, el més comú es emprar les bandes clàssiques: delta (0,5-4 Hz), theta (4-8 Hz), alfa-1 (8-13 Hz), alfa-2 (13-15 Hz) i beta (15-30 Hz). Aquest és el mètode emprat al present treball.

Els resultats de la FFT poden ser presentats de dues formes. A la primera, els resultats s'expressen en forma de la potència absoluta de cada banda i, naturalment, aquest resultat depèn de l'amplitud general del registre. Però també es pot obtenir mostrant la potència relativa de tal forma que la potència sumada per totes les freqüències ha de sumar el 100%. D'aquesta forma el resultat és independent de l'amplitud general del registre i es poden compensar variacions en amplitud degudes a variacions en la forma de l'elèctrode o de la seva resistència de contacte. En el present treball, tots els resultats d'aplicar la FFT a l'EEG es presenten en forma relativa.

Però es va apreciar una complicació addicional que va determinar la necessitat de duplicar totes les anàlisis. Com s'ha explicat, tots els hemisferis dominants (que mostraven durant la fase il·luminada una amplitud EEG RMS major o la potència més elevada a la banda de freqüències de l'EEG en consideració) es reunien, independentment del fet d'haver-se obtingut de l'HD o de l'HE. A continuació, es reunien els registres nocturns corresponents a l'agrupament determinat per a la dominància observada durant el període de llum. Suposem que es descobreix que l'HD fos dominant per als elèctrodes frontals durant el son NREM i el període de llum. Si la asimetria no hagués canviat, el mateix elèctrode hauria de ser dominant també durant la foscor. Per tant, no existirien diferències estadístiques entre els valors dels IA corresponents a l'etapa fosca i els corresponents al període de llum. En canvi, si hi hagués diferències, significaria que els elèctrodes dominants durant el dia havien canviat a ser no dominants durant la nit.

El fet és que es varen trobar diferències entre els grups fets d'acord amb la dominància del període de llum i la dominància del període de foscor. Aquest fet va obligar a duplicar tots els experiments segons la dominància dels elèctrodes.

En resum, l'anàlisi d'amplitud general de l'EEG (RMS) va produir 6 valors d'IA (3 estadis d'EEG: vigília, REM, NREM x 2 condicions d'il·luminació: llum i foscor). En canvi, l'anàlisi FFT va generar 24 valors segons la freqüència, l'estadi i la il·luminació; és a dir 5 bandes x 3 estadis (vigília, NREM i REM) x 2 condicions d'il·luminació (llum i foscor). Com s'ha descrit per a la localització dels elèctrodes, cada tipus sempre contenia 4 registres: frontal dret (FD), parietal dret (PD), frontal esquerre (FE) i parietal esquerre (PE). Així doncs, cada tipus contenia, com a mínim, 120 segments, 5 per a cada animal, 6 animals i 4 canals (FD, FE, PD, PE).

Les variacions a la dominància es varen sotmetre a una anàlisi ANOVA amb mesures repetides emprant el programa estadístic SPSS per tal de comparar les variacions a l'índex de asimetria entre els períodes de llum i els de foscor. S'empraren les bandes, les fases de son /activitat i la il·luminació com a variables independents. Posteriorment, s'aplicaren proves post hoc (Bonferroni) per reconèixer les diferències entre cada parell d'IA corresponents a les fases il·luminada i fosca. En les gràfiques de resultats s'ha representat la mitjana i l'error estàndard de la mitjana (SEM).

### *4.3.- Resultats*

#### **4.3.1.- Asimetries motores**

La figura 5 mostra la distribució en el temps de les voltes senceres durant les 48 h del registre. En cinc animals es varen observar canvis importants en la direcció de la rotació mentre que només en un animal el costat preferit va ser constant. En els animals que mostraven canvis direccionals, l'únic factor ambiental que es va creure relacionat indirectament amb el canvi de rotació va ser el canvi entre el dia i la nit. De fet, en 16 dels 26 canvis (61%) en la preferència rotacional, es va observar que el canvi tenia lloc dins les dues hores després de la variació en les condicions lumíniques. Aquest resultat va ser el que va induir a estudiar els efectes de la llum i la foscor sobre les fluctuacions en les asimetries de l'EEG.



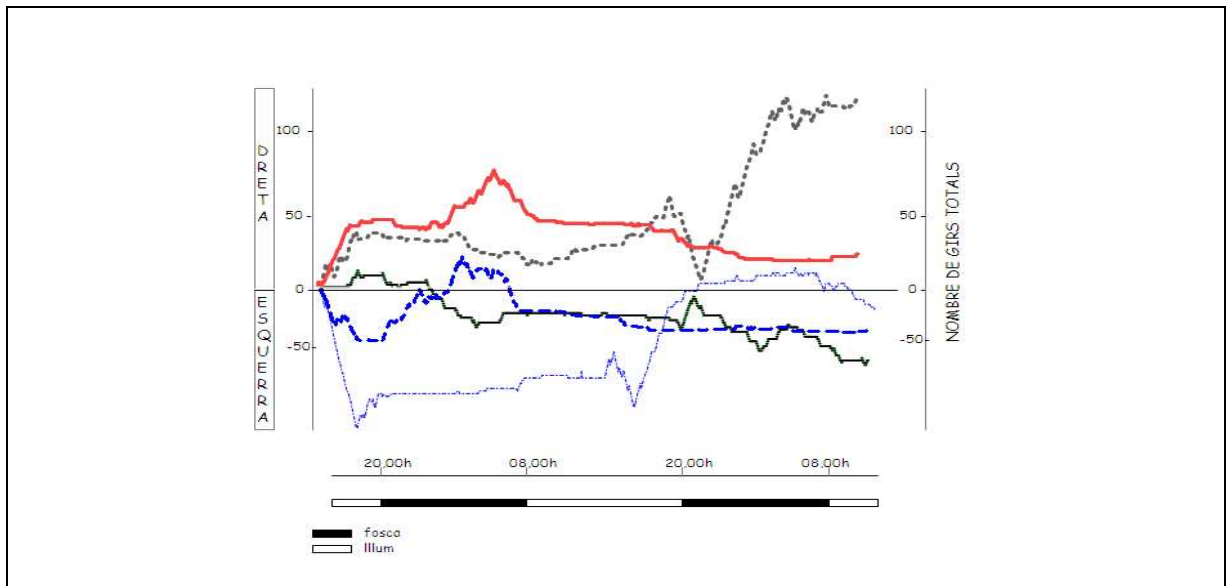


Fig. 5: Distribució temporal de les voltes dreta-esquerra de cinc animals

La rata 1 (figura 6) comença amb una tendència clarament definida, amb moltes voltes cap a la dreta; fins que inverteix la rotació i comença a girar cap a l'esquerra quasi al final de la primera nit, i segueix amb aquesta tendència de gir fins al final de la prova. Té una preferència de gir poc definida a la dreta.

La rata 2 té oscil·lacions de girs dreta / esquerra fins a la segona nit, en què es fa clarament dretana. Té una preferència de gir dretana (figura 6).

La rata 3 comença amb tendència esquerrana, fa un canvi cap a la dreta al principi de la primera nit i al final d'aquesta nit torna a fer-se esquerrana fins a acabar la prova. Es pot considerar amb preferència de gir esquerrana poc definida (fig. 6)

RATA 1		RATA 2		RATA 3	
12.00 - 17.00	53 Girs (Dreta)	16.00 - 18.45	40 Girs (Dreta)	14.00 -19.10	40 Girs (Esquerra)
17.00 - 04.00	Poc moviment	18.45 - 12.20	Poc moviment	19.10 -01.15	60 Girs (Dreta)
04.00 - 07.20	45 Girs (Dreta)	12.20 - 20.40	35 Girs (Dreta)	01.15 -01.45	14 Girs (Esquerra)
07.20 - 13.00	41 Girs (Esquerra)	20.40 - 23.25	53 Girs (Esquerra)	01.45 -02.20	20 Girs (Dreta)
13.00 - 23.00	Poc moviment	23.25 - 05.55	119 Girs (Dreta)	02.20 -03.40	10 Girs (Esquerra)
23.00 - 09.00	27 Girs (Esquerra)	05.55 - 06.15	20 Girs (Esquerra)	03.40 -17.10	47 Girs (Esquerra)
09.00 - final	Poc moviment	06.15 - final	20 Girs (Dreta)	17.10 - final	Poc moviment
Total: 30 Girs (Dreta)		Total: 141 Girs (Dreta)		Total: 31 Girs (Esquerra)	

Fig. 6: Quadre resum dels girs de les rates: 1, 2 i 3

La rata 4 comença amb girs a l'esquerra fins a la primera nit, que canvia cap a la dreta amb petits canvis a l'esquerra. Es pot considerar amb preferència de gir

dretana no molt definida (fig. 7).

La rata 5 té molta activitat nocturna amb canvis de gir amb una tendència dretana no molt definida (fig. 7).

La rata 6 és clarament esquerrana (fig. 7).

RATA 4		RATA 5		RATA 6	
11.50- 12.40	12 Girs (Dreta)	18.30- 21.53	8 Girs (Dreta)	12.55- 13.00	12 Girs (Esquerra)
12.40- 13.25	Poc moviment	21.53- 6.20	24 Girs (Esquerra)	13.00- 13.05	10 Girs (Dreta)
13.25- 13.30	10 Girs (Dreta)	6.20- 21.47	Poc moviment	13.05- 13.10	10 Girs (Esquerra)
13.30- 13.35	19 Girs (Esquerra)	21.47- 21.54	14 Girs (Dreta)	13.10- 13.15	16 Girs (Dreta)
13.35- 18.40	47 Girs (Dreta)	21.54- 3.00	23 Girs (Esquerra)	13.15- final	570 Girs (Esquerra)
18.40- final	Poc moviment	3.00- 4.55	11 Girs (Dreta)		
		4.55- final	17 Girs (Esquerra)		
Total: 50 Girs (Dreta)		Total: 31 Girs (Esquerra)		Total: 564 Girs (Esquerra)	

Fig. 7: Quadre resum dels girs de les rates: 4, 5 i 6

Com a conclusió de les proves de gir (figura 5), s'ha trobat que els canvis de preferència de rotació es produeixen freqüentment durant un període prolongat de temps en què torna a invertir-se el sentit del gir.

Falta per determinar quina és la causa que indueix al canvi de gir, a part de les esmentades variacions lumíniques.

#### 4.3.2.- Asimetries en l'EEG

Canvis en la potència total (RMS) de l'EEG dels hemisferis cerebrals

Els índexs de asimetria entre els hemisferis dret i esquerre en la potència total d'EEG corresponents als elèctrodes frontal i parietal es representen a la figura 8. Les dues columnes de l'esquerra mostren l'existència d'un augment significatiu en la asimetria poblacional amb dominància de l'HD (corresponent a la meitat esquerra del cos) durant la fase il·luminada per al conjunt d'elèctrodes frontals, però no per als parietals, que romanen sense canvis significatius.

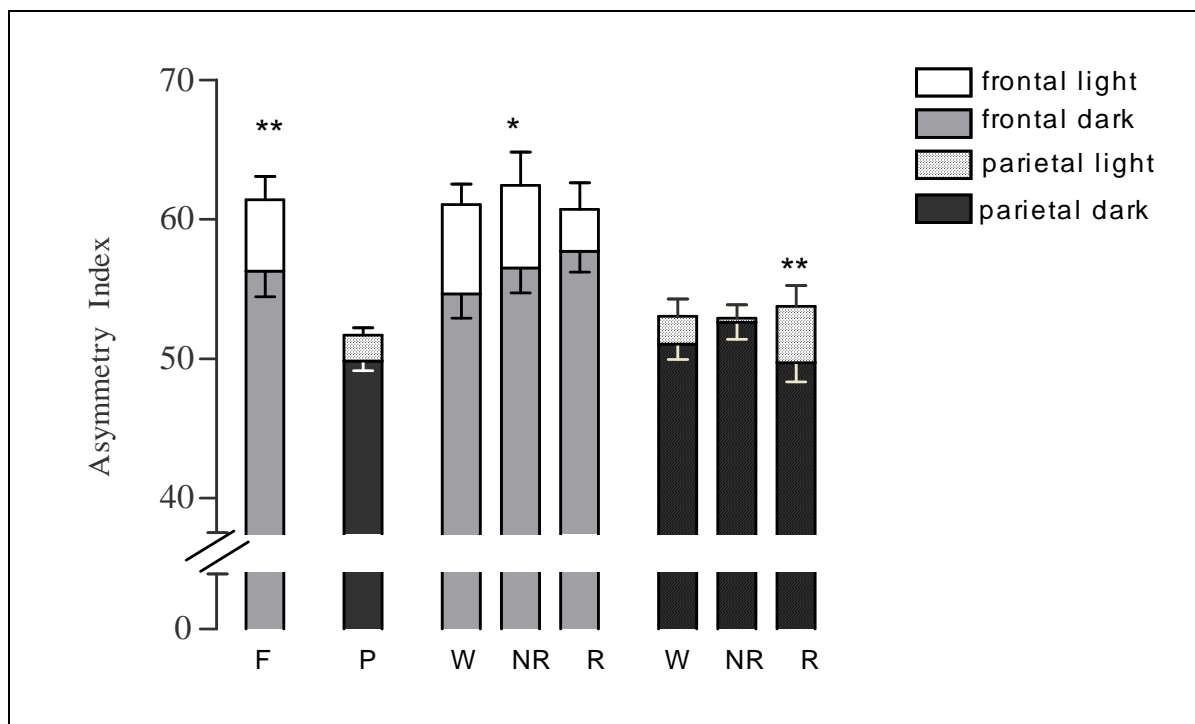


Fig. 8: Índexs de asimetria entre els hemisferis dret i esquerre en la potència total (RMS) de l'EEG. Les dues columnes de l'esquerra mostren els IA durant el període de fosca i el de llum corresponents als elèctrodes frontals (columna F) i parietals (columna P). Les tres columnes següents mostren els IA corresponents als elèctrodes frontals per la potència total enregistrada durant la vigília (W), el NREM (NR) i el REM (R). Les tres columnes de la dreta mostren l'IA per als elèctrodes parietals. \* $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,01$ , \*\*\* $p < 0,001$  (ANOVA seguit del test de Bonferroni).

Quan es varen comparar les dominàncies durant la vigília, el NREM i el REM, només es va trobar una variació significativa a l'IA corresponent als elèctrodes frontals durant la fase NREM i als elèctrodes parietals durant la fase REM. Malgrat que en la majoria de situacions les diferències no foren significatives, les oscil·lacions en l'índex de asimetria sempre varen ser majors durant la fase il·luminada.

A la figura 9 es representen les mateixes dades que a la figura 8 però els registres s'han reagrupat en funció de l'HDo durant la fase de llum (1) i de fosc (2). Durant el dia es pot observar una fluctuació significativa en l'IA per a la potència RMS dels elèctrodes frontals. Els elèctrodes parietals mostren també una asimetria petita però significativa. A més, s'observen fluctuacions significatives corresponents als elèctrodes frontals durant la vigília, el NREM i el REM durant la fase de llum. Respecte als elèctrodes parietals, només apareix una diferència significativa al REM. Quan les asimetries es varen classificar d'acord amb la preferència de l'HDo en la fosc (2), es varen trobar diferències significatives en elèctrodes frontals de la vigília i en el NREM; mentre que el canvi no és significatiu en els elèctrodes parietals.

També es confirma que els IA obtinguts durant la fase il·luminada sempre foren majors que els de la fase fosca. En resum, els elèctrodes frontals varen mostrar una taxa de canvi més alta que els parietals.

Comparant els resultats obtinguts amb les dues agrupacions, es veu que l'agrupació segons la dominància diürna mostra fluctuacions en els IA més elevades que les observades durant la agrupació feta segons la dominància nocturna. A més, els elèctrodes frontals sempre mostraren fluctuacions més importants que els parietals.

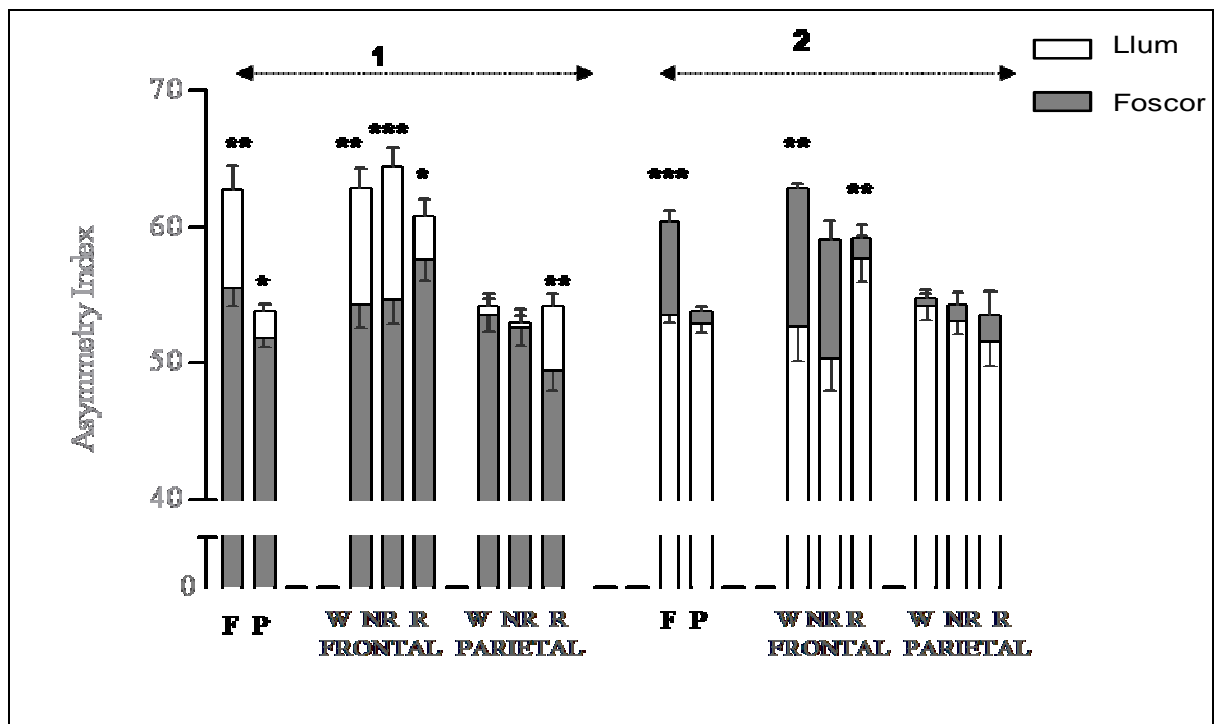


Fig. 9: Canvis en l'IA corresponents a les fases de llum i foscor en la la potència total (RMS) de l'EEG. En relació als elèctrodes frontals (F) i parietals (P) agrupats segons l'hemisferi dominant durant el període de llum (1) i foscor (2) i diferències en els IA durant la vigília (W), NREM (NR) i REM (R) en la potència RMS de l'EEG. \* $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,01$ , \*\*\* $p < 0,001$  (ANOVA d'una via seguida del test de Bonferroni).

### Canvis en la banda alfa-1

A la figura 10 es representen els índexs de asimetria per a la potència alfa-1 classificats de la forma descrita a la figura 9. S'observaren canvis significatius entre els IA corresponents a la mitjana de tota la banda alfa-1 als elèctrodes parietals, però la diferència no va ser significativa als elèctrodes frontals. Quan els IA se separaren per estats de vigilància es trobaren fluctuacions significatives en l'IA durant la vigília als elèctrodes frontals. Als parietals, la fluctuació va ser significativa

durant la vigília i el NREM, però no va existir al REM. Quan els IA es classificaren en funció de la preferència nocturna, no es trobaren diferències, ni en l'estat ni en la localització dels elèctrodes (Fig. 10).

Com resultat general, les fluctuacions en les asimetries a aquesta banda no varen ser gaire importants. Un resultat inusual a la banda alfa-1 es produeix amb fluctuacions importants que es manifesten als elèctrodes parietals. Però aquest efecte només es va manifestar amb la classificació feta segons la dominància diürna.

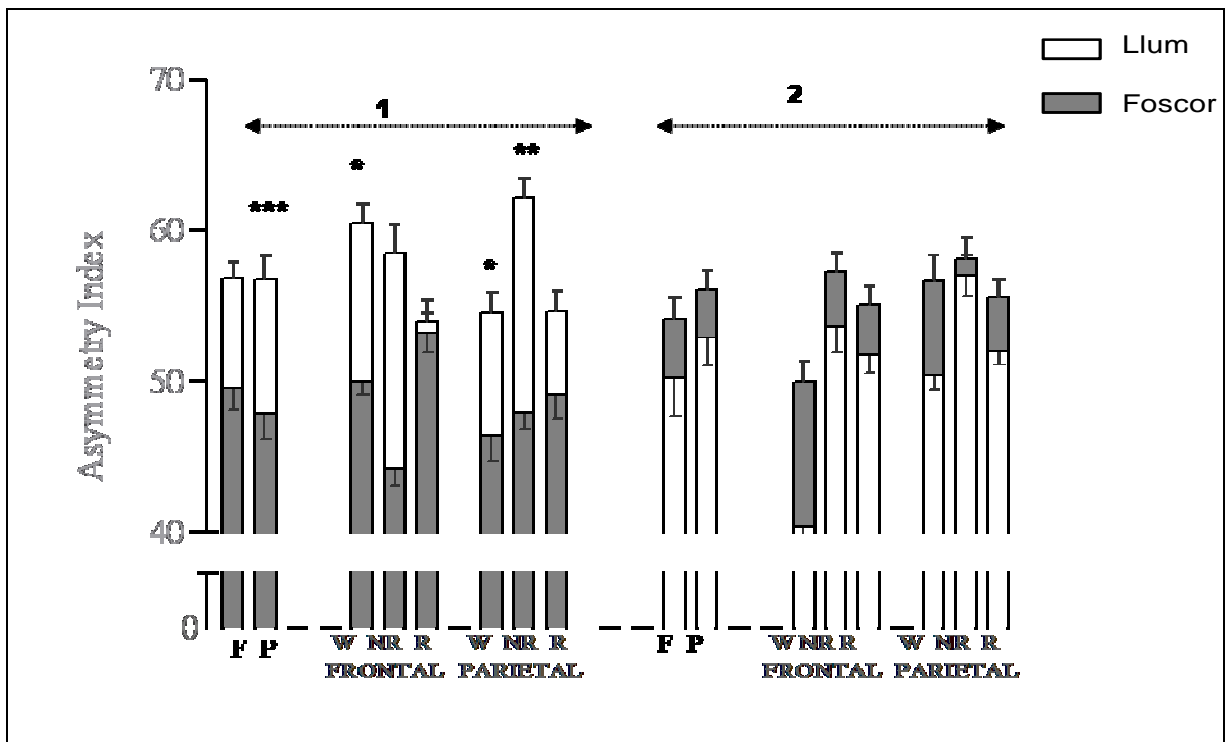


Fig. 10: Canvis en la dominància entre les fases de llum i fosc en la potència de la banda alfa-1 de l'EEG. Les columnes F i P mostren l'IA dels elèctrodes frontals i parietals agrupats en funció de l'hemisferi dominant durant la fase de llum (1) i de fosc (2). La resta mostra els canvis de l'IA segons la fase de son o de vigília. \* $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,01$ , \*\*\* $p < 0,001$  (ANOVA d'una via seguida del test de Bonferroni).

### Canvis en la banda alfa-2

A la figura 11 es representen els índexs de asimetria per a la potència alfa-2 classificats de la forma mostrada a les figures anteriors. Els enregistraments tant dels elèctrodes frontals com dels parietals presentaren canvis en la dominància corresponent a la potència total, tant si l'agrupament es realitzava segons la preferència del període de llum com del període fosc. Les diferències són especialment importants en els elèctrodes frontals agrupats segons la dominància obtinguda al període il·luminat.

Pot afirmar-se que, quan es comparen els resultats obtinguts classificant-los en

funció de la preferència nocturna o diürna, els resultats són molt semblants i els efectes més importants sempre es trobaren al NREM en els elèctrodes frontals i al REM als parietals.

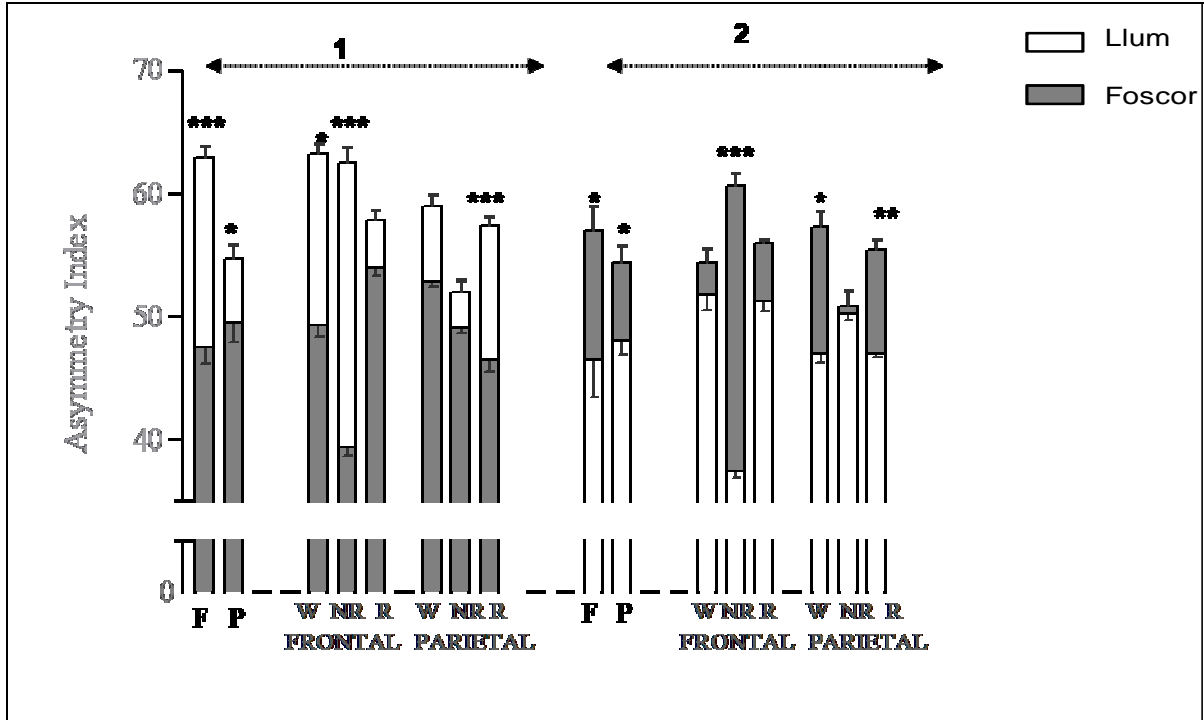


Fig. 11: Canvis en la dominància entre les fases de llum i fosc en la potència de la banda alfa-2 de l'EEG. Les columnes F i P mostren l'IA dels elèctrodes frontals i parietals agrupats en funció de l'hemisferi dominant durant la fase de llum (1) i de fosc (2). La resta mostra els canvis de l'IA segons la fase de son o de vigília. \* $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,01$ , \*\*\* $p < 0,001$  (ANOVA d'una via seguida del test de Bonferroni).

### Canvis en la banda beta

A la figura 12 es representen els índexs de asimetria per a la potència beta classificats de la forma mostrada a les figures anteriors. La potència total registrada en els elèctrodes frontals en la banda beta va sofrir importants canvis de asimetria quan els registres s'agruparen en funció de la dominància del període il·luminat. Quan l'agrupació es va fer en funció de la dominància nocturna, les diferències varen ser menors, però encara foren significatives en els elèctrodes frontals.

Quan es compararen els resultats obtinguts classificant-los en funció de la dominància nocturna o diürna, els resultats varen ser semblants, però també s'observaren algunes diferències. Els efectes més importants es trobaren a la vigília i al NREM en elèctrodes frontals i al REM als elèctrodes parietals. Sorpren la importància de les fluctuacions de la fase REM en funció de la classificació diürna en els elèctrodes parietals que es va fer nul·la quan la classificació es fa en funció de la dominància nocturna.

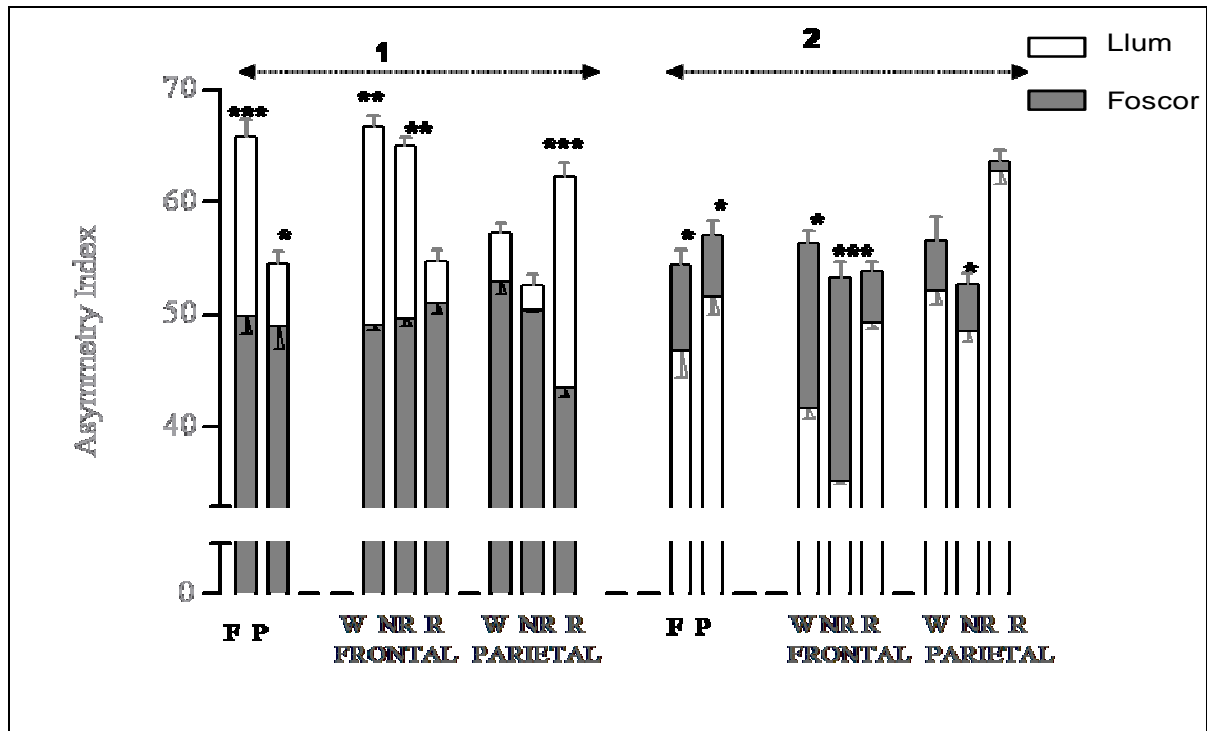


Fig. 12: Canvis en la dominància entre les fases de llum i fosc en la potència de la banda beta de l'EEG. Les columnes F i P mostren l'IA dels elèctrodes frontals i parietals agrupats en funció de l'hemisferi dominant durant la fase de llum (1) i de fosc (2). La resta mostra els canvis de l'IA segons la fase de son o de vigília. \* $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,01$ , \*\*\* $p < 0,001$  (ANOVA d'una via seguida del test de Bonferroni).

### Canvis en la banda delta

A la figura 13 es representen els índexs de asimetria per a la potència delta classificats de la forma mostrada a les figures anteriors. Es trobaren canvis molt significatius en gairebé tots els índexs de asimetria quan els registres es varen agrupar en funció de la dominància diürna. Quan es compararen les potències totals dels registres agrupats segons la preferència nocturna, també s'hi trobaren fluctuacions significatives, si bé no tan importants. Sorpren que les fluctuacions ja no varen ser significatives durant la vigília ni en els elèctrodes frontals ni en els parietals.

En comparar els dos tipus de classificacions, els resultats varen ser bàsicament semblants, amb l'única excepció ja esmentada de la vigília, que amb la agrupació diürna va ser altament significativa i a la agrupació nocturna deixà de ser-ho.

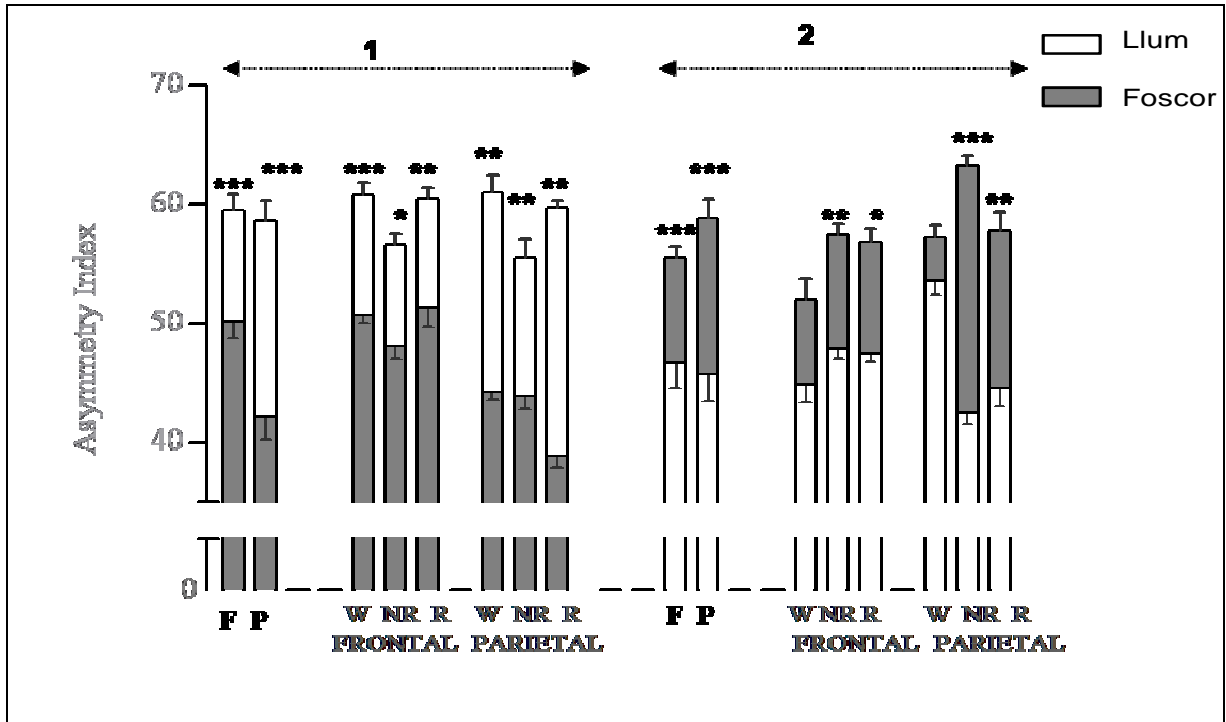


Fig. 13: Canvis en la dominància entre les fases de llum i foscor en la potència de la banda delta de l'EEG. Les columnes F i P mostren l'IA dels elèctrodes frontals i parietals agrupats en funció de l'hemisferi dominant durant la fase de llum (1) i de foscor (2). La resta mostra els canvis de l'IA segons la fase de son o de vigília. \* $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,01$ , \*\*\* $p < 0,001$  (ANOVA d'una via seguida del test de Bonferroni).

### Canvis en la banda theta

A la figura 14 es representen els índexs de asimetria per a la potència theta classificats de la forma mostrada a les figures anteriors. Com en la banda delta, també es trobaren canvis molt significatius en els índex de asimetria corresponents a les potències totals en la banda theta quan es compararen els registres en el període il·luminat en els dos elèctrodes. En comparar els diferents estats es trobaren fluctuacions significatives en els dos elèctrodes a la vigília i al REM. En canvi no s'hi trobaren diferències significatives a la fase NREM. Amb preferència nocturna, el resultat va ser el mateix per als elèctrodes parietals, però el patró va ser el contrari a les localitzacions frontals, és a dir, no s'hi trobaren canvis ni durant la vigília ni en el REM, però es va manifestar una inversió significativa en el NREM.

En comparar els dos tipus de classificacions, hi ha algunes diferències en els registres frontals. En canvi, en els elèctrodes parietals els resultats són idèntics.



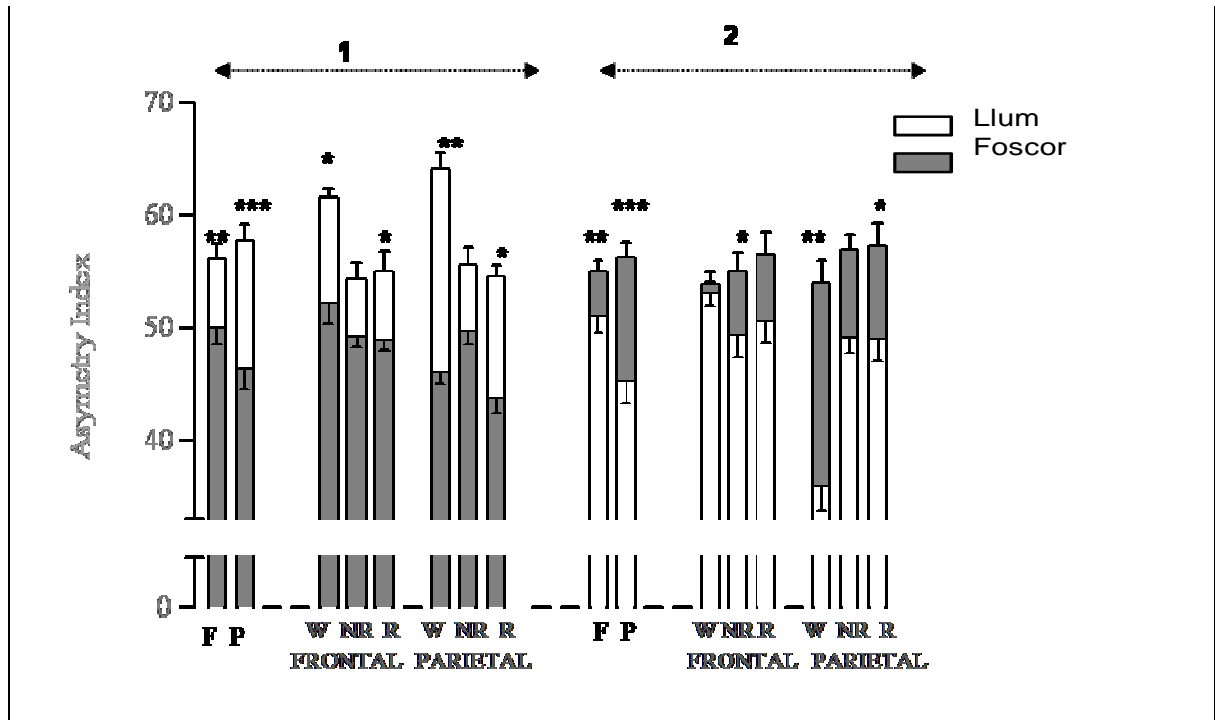


Fig. 14: Canvis en la dominància entre les fases de llum i foscor en la potència de la banda theta de l'EEG. Les columnes F i P mostren l'IA dels elèctrodes frontals i parietals agrupats en funció de l'hemisferi dominant durant la fase de llum (1) i de foscor (2). La resta mostra els canvis de l'IA segons la fase de son o de vigília. \* $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,01$ , \*\*\* $p < 0,001$  (ANOVA d'una via seguida del test de Bonferroni).

#### 4.4.- DISCUSSIÓ

L'existència de asimetries poblacionals està sobradament demostrada a pràcticament totes les espècies estudiades, incloent-hi la rata. No obstant això, en la major part dels casos es considera que les asimetries són estables i que la majoria dels individus d'una espècie determinada utilitzen consistentment una part del cos o un hemisferi determinats per realitzar tasques particulars. Això és evident en l'espècie humana, en la qual una majoria d'individus utilitza preferentment i de forma constant la mà dreta. Malgrat això, la possibilitat que en cert moment unes asimetries evidents puguin modificar-se i fins i tot invertir-se ha estat menys estudiada. Sols en uns pocs casos s'han realitzat estudis significatius sobre variacions en la dominància interhemisfèrica. En particular, només s'ha demostrat la presència de asimetries canviants en el son d'alguns ocells i sobretot en el son de mamífers marins.

Una de les raons que pot explicar l'absència d'estudis sobre les fluctuacions en les asimetries és la dificultat pràctica implícita en la seva observació. Això es cert, en primer lloc, per la curta durada de la majoria dels estudis, que generalment es limiten a una o dues hores. Lògicament, d'aquesta forma resulta gairebé impossible observar fluctuacions importants.

En els treballs publicats fins al moment sempre s'havien considerat les asimetries entre l'HD i l'HE i els resultats, que algunes voltes varen ser significatius, varen demostrar asimetries lleus i generalment constants. Aquest és el cas de la rata, animal en el qual, com ja s'ha descrit, la majoria d'individus mostren una lleu dominància de l'HE sense haver-se detectat canvis apreciables en el temps. No obstant això, l'absència de resultats en les asimetries dreta- esquerra no implica una vertadera absència de canvis, perquè, si per exemple, el 50% dels animals hagués mostrat una clara dominància dreta i l'altre 50%, esquerra, la dominància hauria estat igualment evident; però la asimetria hauria passat desapercebuda, en primer lloc, perquè la mitjana de la població hauria donat un índex de asimetria zero. Però a més, si tots els animals haguessin invertit la dominància interhemisfèrica, el canvi també hauria passat totalment inadvertit. No obstant això, en reunir els hemisferis que mostraren dominància en funció de qualsevol dels factors estudiats (potència total o potència en qualsevol banda i en qualsevol estat de vigília-son o d'il·luminació), les asimetries i, més encara, els canvis en la dominància s'han pogut fer evidents. Òbviament, aquest tipus d'agrupament ha complicat molt el disseny experimental, ja que ha obligat a fer tots els estudis dues vegades, atès que, en molts casos, el comportament no va ser uniforme. Si, per exemple, els animals s'agrupaven segons la dominància observada en els registres diürns, en un gran nombre de casos (però no en tots), es varen observar inversions en els registres nocturns. I, recíprocament, si s'agrupaven segons la dominància nocturna, la situació era la mateixa. Per això, la duplicació va ser necessària, si bé al capdavant els resultats varen ser bastant similars amb canvis de dominància significativa en les dues formes de fer l'agrupament.

Per resumir, en el present estudi s'han observat les asimetries en l'EEG durant un període relativament ampli de temps (48h). A més, el present estudi no només ha analitzat els canvis en la asimetria dreta- esquerra, sinó que ha cercat variacions subtils en la dominància interhemisfèrica emprant un disseny experimental complex. L'estudi ha donat com a resultat una petita asimetria poblacional dreta- esquerra amb dominància de l'HE, cosa que confirma resultats anteriors de Peterson [1934] i altres, en què no hi havia una predominància cerebral molt evident per utilitzar un membre o un altre. No obstant això, quan en el present treball els resultats s'agruparen ajuntant els EEG obtinguts en hemisferis dominants enfront dels no dominants, les asimetries varen ser evidents, molt destacables i,

sobretot, es va observar que hi havia importants variacions entre el dia i la nit. Els canvis d'aquets tipus han estat descrits molt poques vegades. Primer de tot, hi ha pocs estudis tan extensos (48 h) com els descrits en el present treball, ja que la majoria dels estudis anteriors han estat limitats a un curt nombre d'hores. Per exemple, en rates s'han descrit canvis en la dominància dreta– esquerra quan es compararen diferents intervals temporals, tant durant el dia com durant la nit, però no s'arribaren a demostrar asimetries significatives entre els hemisferis dret i esquerre ni tampoc no es trobaren diferències en els valors calculats per l'EEG registrat durant el dia i durant la nit com a conseqüència de l'estimulació unilateral de les vibrisses [Vanderwolf, 1988]. També, es poden recordar els canvis aparentment aleatoris en la dominància interhemisfèrica del nadó de la nostra espècie [Schmidt, Filgueiras i Krahe 1999], [Krahe, Filgueiras i Schmidt 2002].

D'acord amb l'anterior, el resultat més destacat d'aquest treball no és l'existència d'una preferència de costat més o menys estable, sinó l'existència de canvis, i de fet, s'han trobat en primer lloc, variacions petites però significatives en comportament de gir en cinc dels sis animals analitzats i aquestes variacions s'han estès a l'EEG.

Una vegada demostrada l'existència d'aquestes fluctuacions, el següent problema és intentar explicar la raó per la qual es produeixen. Estudis previs mostraren que els canvis en el sentit de la rotació tenien lloc després de l'exposició a una estimulació estressant feble, com serien les descàrregues elèctriques de baixa intensitat al peus, o també la privació de l'aliment [Carlson et al, 1987]. En principi, sembla que els factors estressants no poden ésser invocats en els experiments del present treball, atès que, per suposat, no es va aplicar cap tipus de càstig i, a més, els animals disposaven d'aigua i pinso *ad libitum*, per la qual cosa no es pot atribuir a la fam ni a la set. Malgrat tot, no es pot descartar una certa quantitat d'estrès. Per exemple, l'aïllament, està reconegut com a factor estressant a la rata. Aquest factor pot haver estat important si es considera la llarga durada (48h) dels experiments per observar el comportament de girs. A més, amb el temps, el sòl de la cambra de rotació va acabar humit amb l'orina acumulada després d'unes hores d'experiment. Evidentment, ambdós factors haurien augmentat en intensitat proporcionalment a les hores passades en el rotàmetre. Un factor addicional d'estrès podria haver estat produït per la banda que s'utilitzà per unir la cintura dels animals amb el braç del rotàmetre. Per tant, l'estrès podria haver estat la causa principal dels canvis en el

comportament rotacional i en aquest aspecte, les fluctuacions observades confirmen els resultats ja esmentats de Carlsón et al. [1987].

L'existència d'aquestes variacions planteja altres preguntes que, per ventura, són encara més difícils de respondre: Quin pot ser l'origen evolutiu de les fluctuacions en les asimetries? Són les fluctuacions en la asimetria el resultat d'alguna adaptació? És l'existència de petites, però significatives fluctuacions en les asimetries de la rata, una característica general ampliable a tots els mamífers? Són aquestes petites fluctuacions l'origen de les fluctuacions més grans observades al son de les aus i dels mamífers marins?

Intentant respondre a aquestes preguntes, podem començar observant que la rata és un animal polifàsic, amb nombrosos intervals d'activitat i repòs al llarg de les 24 hores del dia. No obstant això, el seu patró dominant d'activitat es produeix durant la nit, mentre que durant el dia predominen els períodes de son. Per tant, no és estrany que hi hagi diferències entre el son diürn i el nocturn, de la mateixa manera que entre les dues vigílies. Entre altres factors, se suposa que durant la vigília diürna l'animal manifesta una propensió per al son major que la que manifesta durant la nocturna, i que recíprocament això també succeeix per a les necessitats de mantenir l'activitat, per alimentar-se, netejar-se, mantenir relacions socials etc., i, amb tota versemblança, aquestes variacions entre el dia i la nit es deuen manifestar en forma de variacions en l'activitat cerebral que, també versemblantment, han d'estar lateralitzades. Aquesta explicació pot sustentar els resultats obtinguts pel present treball, que han mostrat nombrosos canvis en la dominància cerebral, però en especial ha demostrat canvis molt significatius en les bandes de freqüència bàsics de cadascun dels estats de vigilància, és a dir, les bandes alfa, beta i theta, durant la vigília, la banda delta durant el son NREM i les bandes beta i theta durant el REM, són les bandes més importants de cadascun dels tres estats de vigilància. Això pot resumir-se afirmant que en la rata, un mamífer de vida terrestre, no només té lloc NREM asimètric, tal com és conegut en els mamífers i en les aus, sinó que a més, les asimetries s'han pogut demostrar a la vigília i al REM. Òbviament, el grau de asimetria observat a la rata és molt menor que el conegut als mamífers marins o a les aus, una característica que ha exigít l'ús d'una tècnica analítica relativament complexa, cosa que no resta cap importància a la troballa.

Així doncs, com un primer resultat, el present treball ha permès observar canvis en les preferències de gir, analitzant el comportament dels animals. Aquests

resultats no poden comparar-se amb els obtinguts en relació amb les asimetries durant el son per que, òbviament, durant el son no hi pot haver comportament de gir. Per això, es pot dir que l'estudi del comportament de girs només és un resultat complementari que reforça la variabilitat en les asimetries cerebrals.

Malgrat tot, s'ha fet una recerca de publicacions prèvies en què s'hagin trobat variacions en la preferència de gir, en particular, i en l'EEG en general. Possiblement, els canvis enregistrats en el present treball poden relacionar-se amb els canvis també observats en la dominància per al comportament rotacional, la qual es reconeix que depèn de les asimetries en el sistema nigro-estriatal-dopaminèrgic. Se sap que la preferència de gir pot accentuar-se amb l'administració d'amfetamina o apomorfina. En general, es considera que les asimetries rotacionals són estables per a un animal en concret [Kim et al., 1999]. No obstant això, existeixen estudis en els quals la preferència en rates mascles (es recorda que en el present treball s'han estudiat exclusivament rates mascles), es va modificar després de patir estrès lleu, per exemple després de l'administració de xocs elèctrics de baixa intensitat a les potes o després de la privació d'aliments [Cantero, Atienza i Salas 2002]. Òbviament, en el present treball les causes d'estrès s'han evitat. No obstant això, la llarga duració dels experiments (48h), l'aïllament o també la relativa restricció de moviments ocasionada pels cables del registre poden haver estat causa d'estrès i en aquest cas els resultats del present treball confirmarien els ja descrits per al comportament rotacional. En el gerb, després de sis dies d'observacions contínues [Carlson et al., 1996a] s'observaren variacions, però no quan les observacions es varen reduir a 1h. En aquest cas, els canvis varen ser atribuïts a variacions en l'estat d'alerta [Carlson, 1996a]. En rates, l'administració de fàrmacs antidepressius va determinar una reducció en la preferència de girs, però només en rates mascles dextrogires [Carlson et al., 1996b], que, d'altra banda, s'ha observat que són més sensibles a l'alcoholisme experimental [Nielsen et al., 1999]. També s'han descrit variacions en la preferència de gir en estudis a curt termini realitzats sobre ratolins (sessions de 5 minuts realitzades en tres dies diferents). En aquest cas, les variacions varen ser relacionades amb diversos factors diferents. Per exemple, els mascles amb preferència de gir cap a la dreta mostren una major susceptibilitat per la indefensió apresada, que es un model animal de depressió [Grandin, Alloy i Abramson, 2006]. Al contrari, els ratolins amb preferència de gir cap a l'esquerra varen mostrar una resposta immune disminuïda [Esquifino et al., 2004]. Òbviament,

la capacitat per reaccionar a diversos factors ambientals depèn de regions discretes dins del SN: l'exemple paradigmàtic és el de les àrees de projecció sensorial primària. Si en certes circumstàncies apareix una estimulació unilateral, lògicament, l'activitat cerebral també mostrarà modificacions unilaterals i així s'ha descrit en l'espècie humana, en la qual l'estimulació vibratòria d'una mà va ocasionar canvis unilaterals durant el son en les zones corresponents a les àrees de projecció somestèsica de la mà estimulada [Klimesch, 1999]. Extrapolant aquests resultats, és fàcil suposar que la diversitat d'estímuls ambientals que arriben a qualsevol animal en un interval de temps indefinit serà probablement asimètric: en cert moment poden dominar els estímuls visuals que arriben des del costat esquerre o els senyals de qualsevol altre tipus que arriben al costat dret del cos. Com a conseqüència d'aquesta asimetria en les entrades, és lògic que es registri una activitat nerviosa també asimètrica i conseqüentment canviant. A aquestes consideracions es pot afegir que moltes vegades l'activitat cerebral està lateralitzada, i és el llenguatge humà l'exemple més clar. Si es registra l'activitat cerebral d'un grup de persones durant un període de silenci i es compara amb el registre de les mateixes persones durant una conversa, es trobaran importants variacions en les asimetries. Pareix probable que totes aquestes observacions s'hagin de relacionar amb els canvis continus que apareixen en el comportament de tots els animals i així s'expliquen els canvis que es produeix en l'humor de l'espècie humana [Kudielka et al., 2004], en l'estat immune [Spanagel et al., 2005], en les respostes a l'estrès [Broca, 1861] o en el consum d'alcohol [Borbély et al., 1981].

Òbviament, els estudis similars analitzant les fluctuacions en l'activitat nerviosa en diferents espècies animals són escassos. Utilitzant una metodologia simple [Denenberg, 1981], no es varen arribar a observar asimetries significatives entre els hemisferis dret i esquerre ni tampoc no es trobaren diferències en els valors calculats per a l'EEG registrat durant el dia i durant la nit. No obstant això, sí que es varen trobar canvis quan es varen comparar diferents intervals temporals, tant durant el dia com durant la nit. D'acord amb el treball descrit i també amb els resultats del present estudi, la capacitat per reaccionar a diversos factors ambientals ha de dependre de l'activitat de diferents àrees cerebrals susceptibles de mostrar asimetries.

Conseqüentment, es pot indicar que els canvis de dominància interhemisfèrica en els paràmetres de vigília– son poden haver servit per demostrar

que la asimetria en el son dels mamífers marins i dels ocells hauria pogut ser el resultat evolutiu de desenvolupar una capacitat general per a la asimetria i l'activitat localitzada del cervell que deu existir en tots els animals.





## 5.- ASIMETRIES I APNEES DEL SON A L'ESPÈCIE HUMANA

### 5.1.- FISIOPATOLOGIA RESPIRATÒRIA DURANT EL SON

#### 5.1.1.- Regulació de la respiració

L'activitat respiratòria a l'espècie humana depèn de diversos sistemes de control:

El control nerviós consta de dos mecanismes separats que regulen la respiració. Un s'encarrega del control voluntari i un altre de l'automàtic. El sistema voluntari està localitzat a l'escorça cerebral i envia impulsos a les motoneurons respiratòries a través dels fascicles corticoespinals. El sistema automàtic està situat a la protuberància (pont) i al bulb raquidi, i l'impuls eferent motor d'aquest sistema passa per les motoneurons respiratòries, que estan situades en les porcions lateral i ventral de la medulla espinal.

Els centres respiratoris (CR) es troben distribuïts en diversos grups de neurones integrades a la formació reticular del tronc encefàlic (Fig. 15). Aquests grups són els següents:

a) Els Centres Bulbars. La descàrrega rítmica de les neurones del bulb raquidi produeix la respiració automàtica. Les neurones respiratòries són de dos tipus: aquelles que descarreguen durant la inspiració (neurones *I*) i aquelles que descarreguen durant l'expiració (neurones *E*). Es produeix una inhibició recíproca entre les motoneurons dels músculs expiratoris i les dels inspiratoris. L'àrea bulbar encarregada de la respiració clàssicament ha estat denominada centre respiratori (CR), però en realitat existeixen dos grups de neurones respiratòries:

El grup dorsal, l'origen dels impulsos rítmics per a les neurones motores frèniques contralaterals que innerven el diafragma que es considera com el principal múscul inspiratori. Aquestes neurones també actuen sobre les del grup ventral.

El grup ventral, que té dues divisions: la cranial, que està constituïda per neurones del nucli ambigu que innerven els músculs ipsolaterals accessoris de la respiració, principalment a través del nervi pneumogàstric, i la caudal, formada per neurones del nucli retroambigu que aporten l'impuls inspiratori i expiratori a les motoneurons que innerven els músculs intercostals. La innervació d'aquests músculs respiratoris és recíproca, és a dir tant la seva contracció com el microincrement del seu to són concomitants amb la relaxació dels seus

antagonistes.

b) Els centres pontins. La descàrrega rítmica de les neurones respiratòries és espontània, però és modificada pels centres pontins i pels impulsos aferents dels nervis pneumogàstrics que parteixen dels receptors pulmonars. Quan tots els nervis cranials, incloent-hi els pneumogàstrics, són seccionats i el tronc encefàlic és tallat transversalment per dalt del pont, la respiració continua regularment. En canvi, si es fa una secció transversal addicional en la porció inferior del pont, les neurones inspiratòries descarreguen contínuament i hi ha una contracció sostinguda dels músculs inspiratoris. Aquesta aturada respiratòria en inspiració es diu “apneusi”. L'àrea que impedeix l'apneusi es denomina “centre pneumotàxic” i l'àrea que causa l'apneusi es coneix com a “centre apnèustic”. Quan el tronc encefàlic es talla transversalment a la porció inferior del pont i els nervis pneumogàstrics es deixen intactes, la respiració continua regularment.

L'activitat dels CR depèn de receptors sensorials distribuïts pels components del sistema respiratori. Els mecanoreceptors reben informació dels pulmons i l'envien a l'àrea inspiratòria o expiratòria o a centres superiors.

Els receptors d'estirament pulmonar són a les parets de les vies aèries i s'activen per distensió. Quan els pulmons s'inflen, envien senyals a través del nervi pneumogàstric cap al centre inspiratori per limitar la inspiració següent. Causen, per tant, un retard en la freqüència respiratòria, que s'anomena “reflex d'Hering-Breuer”.

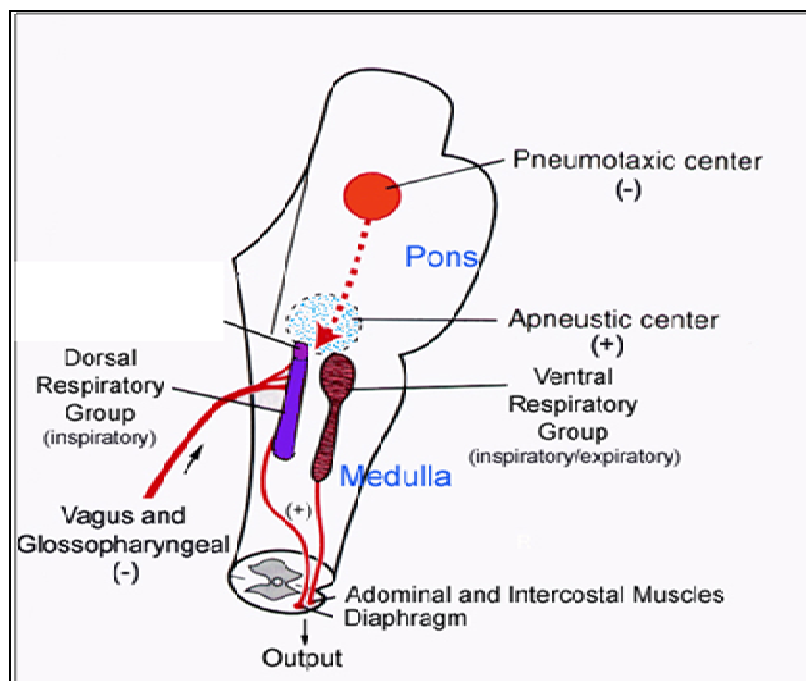


Fig. 15: Representació dels diferents nuclis respiratoris i les seves connexions

### Control químic

El volum respiratori per minut ha d'ésser proporcional a la taxa metabòlica, però l'enllaç més important entre el metabolisme i la ventilació el fa la  $ppCO_2$ . En canvi, la  $ppO_2$  es menys important.

El  $CO_2$  penetra ràpidament per les membranes, travessant les barreres hematoencefàlica i hematocefalorraquídia. Als teixits, incloent-hi el cervell, el  $CO_2$  és ràpidament hidratat i forma  $H_2CO_3$ , que es dissocia en bicarbonat ( $[HCO_3^-]$  i  $[H^+]$ ), el qual causa una reducció del pH paral·lela a l'increment de la  $ppCO_2$ . Els canvis produïts experimentalment en la  $ppCO_2$  del LCR tenen efectes petits, variables, sobre la respiració mentre el pH es manté constant, però una reducció en el pH del LCR estimula la respiració. Altres àcids, com el làctic, que també apareixen com resultat de l'increment d'activitat metabòlica, contribueixen al descens del pH.

Els mecanismes químics reguladors operen per ajustar la ventilació de manera que la  $ppCO_2$  alveolar es mantingui constant, que es corregeixin les variacions al pH de la sang i que la  $paO_2$  s'elevi només quan disminueixi a un nivell potencialment perillós. Aquesta regulació depèn de l'existència de quimiorceptors a diverses parts de l'organisme. Els més importants són els presents a les grans artèries i a l'encèfal. No obstant això, existeixen altres receptors, mecanoreceptors sobretot, que també contribueixen a regular la respiració.

Els quimiorceptors dels cossos carotidis i aòrtics són estimulats per una elevació en la  $ppCO_2$  i una reducció del pH sanguini, i en molta menor mesura per una caiguda en la  $ppO_2$ . Hi ha un cos carotidi a prop de cadascuna de les bifurcacions de les caròtides primitives i dos o més cossos aòrtics pròxims a la creua de l'aorta.

Els quimiorceptors del tronc encefàlic produeixen la hiperventilació quan la  $ppCO_2$  s'incrementa i es coneixen com a "quimiorceptors bulbars". Es localitzen a prop del CR, però n'estan separats. Vigilen el pH del LCR i del líquid intersticial del cervell.

També hi ha receptors d'irritants pulmonars i receptors dels capil·lars pulmonars. Els receptors d'irritants pulmonars es localitzen a l'epiteli de les vies aèries i s'activen per partícules i irritants químics com l'anhidrid sulfurós. Aquests receptors són els que provoquen tos i broncoconstricció. Als capil·lars pulmonars hi ha receptors que causen variacions al calibre dels esfínters precapil·lars i controlen per tant la circulació local als alvèols.

## 5.2.- LES ALTERACIONS DEL SON

Les principals alteracions del son es classifiquen segons la ICD-10 (*International Classification of Diseases*) en:

- Trastorns d'inici i manteniment del son (insomnis)
- Trastorns de somnolència excessiva (hipersòmnia)
- Disrupcions en el ritme circadiari incloent el trastorn horari (*jet lag*)
- Dissòmnia i parasòmnia, entre les que s'inclouen: el síndrome d'apnea hipopnea durant el son, SAHS, la narcolèpsia i la catalèpsia, entre d'altres.

Atès l'interès específic del present treball, a continuació només es farà referència a la SAHS.

### 5.2.1.- La síndrome d'apnea hipopnea del son (SAHS)

*Qué hermoso es, cuando hay sueño,  
dormir bien y roncar como un  
sochantre...*

*(G. A. Becquer, LXVII, Rimas y  
Leyendas).*

#### Antecedents històrics

El 1970 els investigadors del son de la Universitat de Stanford, Califòrnia, iniciaren l'estudi sistemàtic dels paràmetres respiratoris i cardíacs juntament amb l'EEG, EOG i EMG. Com a resultat, Guilleminault i col·laboradors varen ser els primers a descriure i publicar, el 1973, l'apnea del son com una síndrome. Aquest grup va crear una Unitat del Son per estudiar les alteracions d'aquest tipus [Guilleminault, Tilkian i Dement, 1976].

El 1974, Holland, Dement i Raymond proposaren el nom de "registre polisomnogràfic o polisomnografia" (PSG) per al registre continu del son durant tota la nit. Així foren establerts els fonaments de la medicina dels trastorns del son. Pràcticament en tots els laboratoris de son del món es realitzen PSG, d'acord amb els criteris d'un manual de terminologia estandarditzada, prèviament publicat per Rechtschaffen i Kales [1968].

El 1975, Sackner i col·laboradors identifiquen les diferències existents entre les apnees obstructives i les centrals i tres anys després Guilleminault i Dement

[1978] publiquen una monografia molt documentada sobre el SAHS, que en la actualitat encara manté plena vigència.

Es defineix l'apnea com la desaparició del flux aeri oronasal durant més de 10 segons. Si el flux es troba present però ha disminuït a menys del 50% del valor basal, amb evidència electroencefalogràfica de despertar, l'episodi es coneix com a hipopnea [American Academy of Sleep Medicine, 1999]. La síndrome d'apnea obstructiva del son és una entitat clínica caracteritzada per episodis reiterats de pauses respiratòries anormals durant el son. Aquestes pauses ocorren com a conseqüència del col·lapse de la VAS que atura la ventilació produint una hipoxèmia transitòria [Guilleminault i Dement, 1978] i una reacció de microdespertar (*arousal*), que reintrodueix la respiració, però fragmenta l'arquitectura del son i redueix la fase de descans vertader. El concepte de SAHS es reserva habitualment per denominar la situació en què les apnees obstructives s'associen amb trets funcionals significatius com són les dessaturacions d'oxigen i simptomatologia derivada de la fragmentació del son com és la somnolència diürna [Young et al., 1993].

Durant el son del malalt amb SAHS es repeteix constantment el cicle: son, apnea, canvis gasomètrics, despertar transitori i acabament de l'apnea. L'àrea anatòmica clau per a l'apnea és la faringe, i dins aquesta, el vel del paladar. La hipoxèmia, la dessaturació d'oxihemoglobina, un augment dels nivells d'anhídrid carbònic i la fragmentació del son condueixen a una sèrie d'alteracions de diferents òrgans i sistemes que causen un augment de la morbiditat i mortalitat en aquests malalts, així com un deteriorament important de les funcions superiors i de la seva qualitat de vida.

### **5.2.2.- Classificació de les apnees del son**

Gastaut, Tassinari i Duron [1965] varen descriure de forma independent les apnees del son en tres tipus principals:

1. Apnea central: absència de flux aeri caracteritzat per l'absència de moviments, tant al diafragma com a altres músculs accessoris de la respiració. Apareix en algunes ocasions en subjectes sans especialment al principi del son i en la fase REM.
2. Apnea obstructiva: absència de flux aeri a la VAS malgrat la persistència d'activitat als nivells central i muscular, tal com ho demostra la mobilitat diafragmàtica i l'activació dels músculs respiratoris.
3. Apnea mixta: absència de flux aeri caracteritzat per un component central

inicial seguit d'un component obstructiu.

En aquestes circumstàncies, el comportament de l'apneic pot ser semblant al dels mamífers marins en els quals els dos hemisferis fan el manteniment de la vigília i el son per torns, cosa que els permetrà aconseguir un nivell de vigilància suficient per mantenir la respiració. També s'ha suggerit que les respostes fisiològiques a les apnees repetides són semblants a les que s'observen en tots els animals bussejadors [Rial et al., 2000].

### 5.3.- ANATOMIA DE LA VIA AÈRIA SUPERIOR

La via aèria superior (VAS) es pot definir com la part de la via aèria situada per damunt de la laringe.

La piràmide nasal és l'origen de la VAS prolongada dorsalment per les fosses nasals. Comprèn en realitat dos corredors alts i estrets que van des de la faç anterior de la cara fins al centre del cap, per baix de la base del crani. Quan arriben a la cara inferior de la base del crani les fosses nasals s'obren a través de les coanes en un conducte únic: la faringe, que es dirigeix de dalt a baix fent un angle de 90°.

La faringe és un conducte musculomembranós que forma part del tub digestiu i de l'aparell respiratori i que s'estén des de la part posterior de les cavitats nasals fins al començament de l'esòfag i de la laringe, arribant al nivell de les vèrtebres cervicals 6a o 7a.

La part superior de la faringe es coneix com a "rinofaringe", "faringe superior" o "càvum" i està situada darrere les fosses nasals, per damunt del vel del paladar. Presenta una paret superior, anomenada "volta faríngia", ocupada per l'amígdala faríngia; a la paret anterior hi ha els orificis posteriors de les fosses nasals o coanes, i a les laterals els orificis faringis de les trompes d'Eustaqi, al costat dels quals hi ha les amígdals tubàriques. Aquesta paret està formada pels músculs faringis. La seva paret posterior es recolza en la columna cervical.

Més avall hi ha la part mitjana de la faringe, anomenada "orofaringe" o "bucofaringe", situada entre el vel del paladar i la vora superior de l'epiglòtis. Comunica per davant amb la cavitat bucal a través de l'istme de la gola, el qual està limitat pel vel del paladar, que penja del límit inferior i posterior de les fosses nasals, i la part posterior de la llengua i posa en contacte la boca amb la faringe. En l'orofaringe es troben les amígdals palatines situades entre els pilars palatins

anteriors o glossopalatins i els pilars palatins posteriors o faringopalatins. El punt més estret de la VAS en l'individu normal despert sobretot en decúbit supí, es troba darrere el vel del paladar i és l'àrea velofaríngia. El vel del paladar està format per uns músculs que actuen com una vàlvula que separa l'orofaringe de la rinofaringe.

La hipofaringe o laringofaringe és la part més inferior de la faringe, que s'estén des de la vora inferior de l'epiglòtides fins a l'obertura de l'esòfag. Per la seva cara anterior està en relació amb l'obertura superior de la laringe i per la posterior i inferior es troba el començament de l'esòfag.

### **5.3.1.- Factors determinants del calibre de la VAS**

El calibre de la VAS depèn de quatre factors:

1. L'àrea faríngia basal o intrínseca. Aquesta àrea depèn de l'estructura craniofacial i dels teixits blans de la VAS.
2. La compliància o col·lapsabilitat de la VAS, que depèn de la grassa perifaríngia, de l'activitat tònica dels músculs dilatadors de la VAS, i de les característiques del moc de la paret faríngia.
3. La pressió tissular (Pts), que és la pressió que envolta a la faringe.
4. La pressió intraluminal lligada al flux aeri (PI), que és una pressió negativa en inspiració i positiva en espiració (o quan s'aplica una CPAP).

Per la seva banda, aquests factors depenen: 1) de l'estructura anatòmica de la VAS, 2) de l'activitat del SN que controla la funció dels músculs propis de la VAS en relació amb l'estat de vigília i de les aferències rebudes des dels baroreceptors i els quimiorceptors, 3) del balanç de pressions entre l'interior i l'exterior de la VAS i 4) d'un conjunt de factors addicionals com l'estat de son o vigília, la posició corporal o la quantitat de greix a la VAS entre d'altres.

### **Determinants nerviosos del calibre de la VAS**

El to neuromuscular és el determinant fonamental de la dilatació de la VAS durant la vigília i el son. Existeixen dos grups musculars que mantenen la ventilació: els músculs de la VAS (els genioglossos i els cricoaritenoidals posteriors) i els músculs respiratoris (diafragma i músculs de la paret toràctica); la seva activitat tònica està augmentada durant la vigília i reduïda durant el son sobretot als malalts amb SAHS. La funció d'aquests músculs depèn de l'activitat de les neurones

respiratòries centrals, les quals estan influenciades per estímuls provinents dels quimiorceptors i els mecanoreceptors del sistema respiratori. Durant la inspiració l'activitat fàscica permet que els músculs de la VAS es contreguin, principalment els genioglossos, dilatant la VAS. Durant l'expiració hi ha una reducció substancial de l'activitat fàscica però conserven certa activitat tònica. L'estat del SN té una importància decisiva en el calibre de la VAS:

- Durant el son NREM es produeix una hipotonia dels músculs dilatadors de la VAS i un increment de l'activitat dels músculs respiratoris intercostals i el diafragma que contribueixen al col·lapse [Tabachnik et al., 1981].

- Durant el REM es produeix una hipotonia dels músculs dilatadors de la VAS i una disminució del to dels músculs genioglossos [Saverland i Harper, 1976; Remmers et al., 1978]. Per tant, en individus normals, es produeix un estrenyiment de la VAS durant el son, però no apareix una reducció significativa del flux aeri.

- Durant el son ocorre una disminució del volum pulmonar, que per la seva banda decreix el calibre i augmenta la compliància de la VAS.

- Durant el son té lloc una reducció de la resposta ventilatòria a la hipòxia i la hipercàpnia, i una disminució de la ventilació. A mesura que el son es va aprofundint, va augmentant el nivell mínim de CO<sub>2</sub> necessari perquè hi hagi activitat respiratòria [Skatrud i Dempsey, 1983].

- Durant el son es produeixen canvis en l'activitat dels reflexos originats per la estimulació dels mecanoreceptors, que són receptors sensitivopressors localitzats a l'epiglòtis i que són sensibles a les pressions negatives de la VAS. L'activació d'aquests mecanoreceptors provoca reflexos que estimulen els músculs de la VAS. Durant el son es perden aquests reflexos. La VAS de subjectes normals no s'afecta però sí en malalts amb SAHS, cosa que contribuirà al col·lapse de la VAS. S'ha demostrat que si s'anestesia tòpicament l'orofaringe de roncadors durant el son empitjora l'obstrucció. A més, l'estimulació dels mecanoreceptors és el principal mediador de l'alerta cortical i dels canvis del son durant les apnees, ja que quan es produeix col·lapse de la VAS s'incrementa el treball de la caixa toràcica. Això provoca estrès mecànic que estimula els mecanoreceptors del tracte respiratori inferior, els quals activen el SNC i es produeix un *arousal* amb activació muscular, obertura de la VAS i retorn de la respiració.

Altres factors que intervenen en el calibre de la VAS



- La protrusió mandibular. Col·locant la mandíbula cap endavant s'augmenta l'espai aeri posterior, darrera de la base lingual.

- La posició corporal. En decúbit supí (Ds) s'augmenta la resistència faríngia i la col·lapsabilitat és semblant en inspiració i expiració [Tvinnereim et al., 1996]. L'àrea de la secció faríngia disminueix en Ds en relació amb la posició d'assegut [Jan, Marshall i Douglas, 1994].

- El volum pulmonar. L'augment del volum pulmonar exerceix una tracció de la tràquea en sentit caudal i dels teixits blans en sentit ventrolateral, cosa que fa que augmenti la secció de la VAS i disminueix la seva compliància [Van De graaff, 1988]

- L'obesitat general i de forma específica la quantitat de greix en les estructures anatòmiques de la VAS.

Calibre de la faringe: Balanç de pressions

L'activitat conjunta de tots els factors anteriors determinen un equilibri entre forces col·lapsants i dilatadores de la VAS [Remmers et al., 1978].

Un concepte molt important és el de pressió crítica de tancament, Pcrit, de la VAS, que és el valor de la pressió transmural, Ptm, a la qual es col·lapsa la VAS i s'atura el flux respiratori. La Pcrit és la pressió nasal per baix de la qual la VAS es col·lapsa i el flux inspiratori s'atura [Schwartz et al., 1988]. La Pcrit és el principal factor que condiciona el flux d'aire al seu través [Gleadhill et al., 1991]. Quan més elevada sigui la Pcrit major serà la col·lapsabilitat de la VAS.

Com a resultat de l'equilibri esmentat, la VAS pot presentar un funcionament fisiològic normal o una sèrie d'alteracions patològiques.

Fonamentalment, la patologia de la VAS durant el son consisteix en una reducció de calibre que pot arribar a una obstrucció total. Tant l'obstrucció com la reducció en el calibre de la VAS durant el son causen les roncopaties i la SAHS. Des de les primeres descripcions d'aquestes patologies l'obesitat ha estat considerada la seva causa principal (entre el 60 i el 70% dels malalts amb alteracions patològiques en la funció de la VAS són obesos), però tant el ronc com la SAHS poden donar-se en subjectes no obesos. Malgrat tot, existeix una relació directa entre roncopaties i obesitat, per la qual cosa s'ha de considerar el ronc com un factor de risc fonamental en les patologies de la VAS. Els factors que predisposen als roncs són: sexe masculí, edat superior a 40 anys, obesitat, tabaquisme i consum d'alcohol, d'hipnòtics o de sedants.

L'obesitat comporta un augment del greix en el paladar tou, la llengua, el

càvum i l'orofaringe, cosa que suposa un estrenyiment de la VAS. A mesura que augmenta el pes, els episodis d'apnea es fan més llargs, la hipòxia és més intensa, el son més alterat i els roncs són més forts, la qual cosa suposa un agreujament de la síndrome.

En el vel del paladar, i malgrat que en alguns casos de SAHS i en molts dels roncadors no s'aprecia cap alteració patològica, generalment existeix una relació anatòmica desproporcionada entre continent i contingut. En general el vel del paladar té una grandària superior, és més gruixat i amb major quantitat de greix, l'úvula és més llarga, els pilars amigdalins són hipertròfics, i tot això contribueix a l'estrenyiment de la faringe i de l'istme de la gola, cosa que facilita la vibració i el col·lapse faringi. Segons Rodenstein et al. [1990], no es troben diferències significatives en l'àrea de la secció faríngia entre malalts amb SAHS i individus normals, encara que sí que existeixen diferències en la forma de la faringe. En els subjectes normals la forma de la faringe és el·líptica, amb l'eix major transversal; en els roncadors és circular i en els malalts amb SAHS és el·líptica, estreta i amb l'eix major anteroposterior (Fig. 16). Aquesta orientació disminueix l'eficàcia de la contracció dels genioglossos, els músculs dilatadors de la faringe, minvant la capacitat per a dilatar l'àrea de la VAS. Aquesta deformitat es pot apreciar en el 93% dels casos de SAHS.

El col·lapse faringi i el cessament del flux aeri es produeixen durant la inspiració com a conseqüència de la pressió negativa intraluminal produïda per la contracció del diafragma. L'oclusió es troba afavorida per la flaccidesa i la hipotonia muscular faríngia que es produeixen durant el son, i sobretot, quan coexisteixen les alteracions anatòmiques o funcionals del tracte respiratori superior ja descrites. A més, durant la inspiració la llengua cau i clou la VAS, quan la pressió negativa intrafaríngia supera l'acció dels músculs dilatadors de la faringe (és a dir els genioglossos tiren de la paret anterior de la faringe cap endavant, augmentant el diàmetre anteroposterior i restablint un diàmetre normal). Per altra banda, la macroglòssia i la simple hipertrofia condicionen una disminució de la llum aèria de la VAS.

L'anatomia de l'orofaringe en els pacients obesos la fa propensa al col·lapse. Ja s'ha descrit que l'eix major de la VAS d'aquests pacients és anteroposterior, característica que fa que els músculs dilatadors de la faringe inserits en el mateix eix

tendeixen més a tancar-la que a obrir-la quan es contreuen. A més, la secció de la VAS es troba reduïda en els pacients obesos a causa de l'acumulació de greix en la regió retropalatina [Haponik et al., 1983]. Per altra banda, la pressió que suposa l'augment de volum dels teixits que envolten la VAS per la gran quantitat de greix exerceix una pressió tissular que se suma a la resta de factors que predisposen al col·lapse de la VAS.

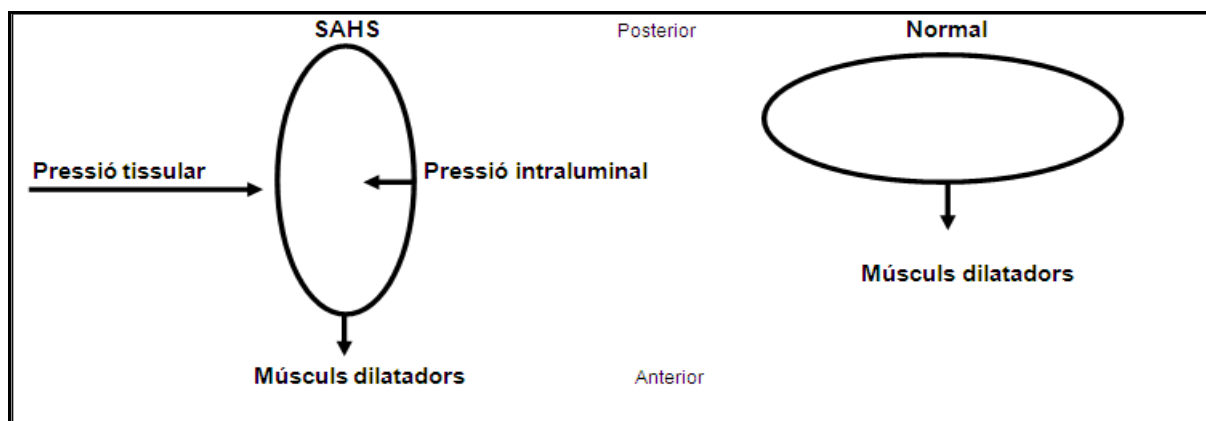


Fig. 16: Canvis en la configuració de la secció de la VAS que afavoreixen el desenvolupament d'una SAH

El son, sobretot en la seva fase REM i en les fases profundes del NREM, causa una gran hipotonia muscular. En disminuir l'activitat de la musculatura faríngia respecte a la del diafragma, s'afavoreix la pèrdua de la coordinació muscular. Així, la llum de la VAS tendeix a estrènyer-se, per la qual cosa augmenta la resistència al pas de l'aire. Finalment, el col·lapse orofaríngi, quan es produeix, dona lloc a una apnea, si l'obstrucció és completa, o a una hipopnea si és incompleta. A tothora, tant en un cas com en un altre, els moviments respiratoris no desapareixen o, fins i tot, s'incrementen.

#### 5.4.- MANIFESTACIONS CLÍNIQUES DE LA SAHS

Les manifestacions més freqüents d'aquesta síndrome són el ronc intens, la somnolència diürna excessiva, el dèficit de memòria el deteriorament intel·lectual, la depressió i la patologia cardiovascular.

##### 5.4.1.- Simptomatologia nocturna

*“Finalmente, Sancho se quedó dormido al pie de un alcornoque, y Don Quijote dormitando al lado de*

*una robusta encina, pero poco espacio de tiempo había pasado cuando le despertó un ruido que le hizo levantar con sobresalto creyendo que algún encantamiento le hacía oír el cuerno de Roldán. Era Sancho que roncaba, y así hubiera seguido perturbando la paz de la noche, si Don Quijote, presto, no le hubiera despertado...”*

Miguel de Cervantes, *Don Quijote de la Mancha* (1605-1615)

#### Roncs de forta intensitat

Segons un estudi realitzat a persones d'entre 30 i 60 anys, ronquen habitualment el 44% dels homes i el 28% de les dones [Guilleminault, Quera-Salva i Partinen, 1988].

El ronc consisteix en oscil·lacions d'alta intensitat produïdes pel paladar tou, les parets de la faringe, l'epiglotis i la llengua, com a conseqüència de l'estretor de la VAS durant el son. És, a més, el símptoma més comú referit pels malalts amb una SAHS o, més sovint, pels seus cònjuges [Casas Rojo, Fernández Sánchez-Alarcos i Alvarez-Sala Walther, 1994; Flemons et al., 1994]. El ronc va sent cada vegada més sonor, com a conseqüència de l'augment de l'activitat dels músculs respiratoris, que intenten vèncer la limitació al flux aeri; els roncs són interromputs per silencis respiratoris.

#### Parada de la respiració durant el son

En un determinat moment es produeix el col·lapse de la faringe, la qual cosa determina el començament d'un període d'apnea (Fig. 17). Finalment el silenci de l'apnea es romp amb un ronc ranerós que reflecteix el restabliment de la via aèria i el flux aeri.

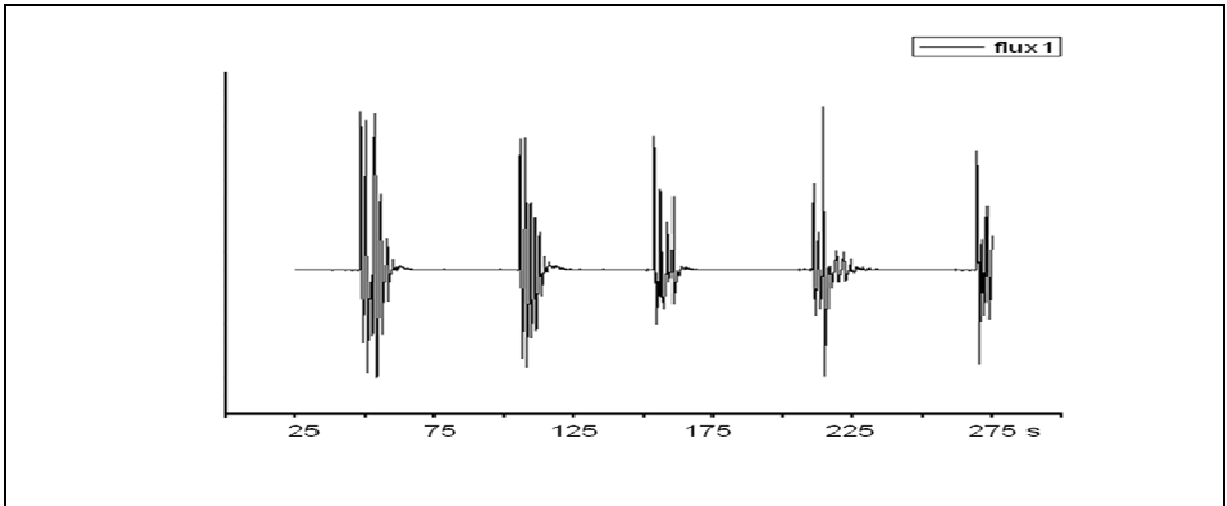


Fig. 17: Flux aeri intermitent d'un pacient amb apnees del son

### Despertars transitoris o *arousals*

Es produeixen despertars freqüents subconscients al final de cada apnea, que es repeteixen durant tota la nit. Això ocasiona la fragmentació del son i impossibilita un descans profund i reparador [Casas Rojo, Fernández Sánchez-Alarcos i Alvarez-Sala Walther, 1994]. També causen hipersòmnia diürna sense reduir el temps total del son [Smith et al., 1999] (Fig. 18).

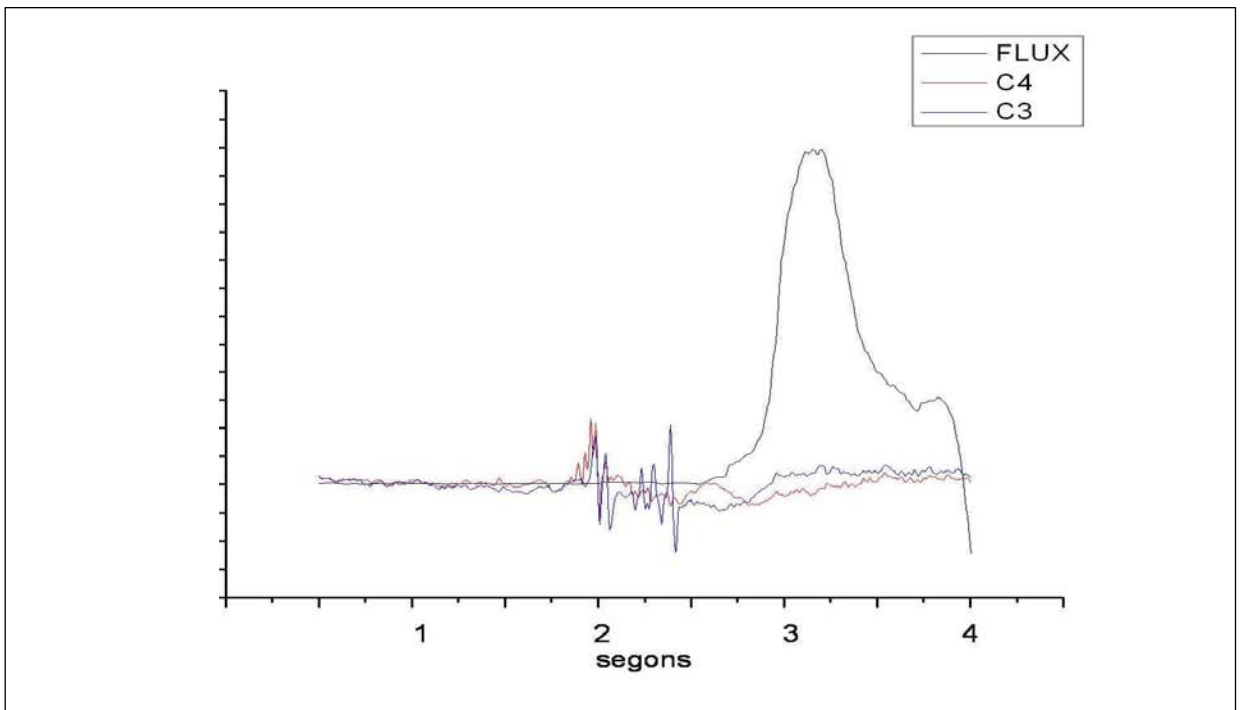


Fig. 18: Imatge de l'EEG i el flux aeri. (C3 i C4 en vermell i blau, respectivament), i el flux aeri (en negre), en què es pot apreciar l'arousal que precedeix el restabliment de la respiració

## Altres símptomes

La pressió negativa al tòrax es transmès al cor i les cèl·lules del miocardi auricular responen produint el pèptid atrial natriurètic, ANP, que té efectes diürètic i natriurètic. A més, inhibeix el sistema renina-angiotensina-aldosterona. També són comuns la sudoració i el reflux gastroesofàgic.

### 5.4.2.- Simptomatologia diürna

#### Hipersomnolència diürna

La hipersomnolència diürna [Culebras, 1994] pot assolir una severitat tal que provoqui incapacitat comparable amb l'epilèpsia severa. Molts pacients són etiquetats com a matussers, mandrosos o estúpids amb considerables problemes a l'escola, a la feina i a casa [Parkes, 1993]. En despertar-se es troben ensopits, amb sensació de son insatisfeta. Al principi es dormen en situacions d'avorriment o monotonia com en reunions, xerrades, cinema o mirant la televisió; però, a mesura que empitjora la síndrome, els malalts presenten somnolència cada vegada més apressant, que els porta a quedar-se adormits en situacions cada cop més inoportunes com: parlant per telèfon, treballant, així com conduint vehicles, amb el consegüent risc per a la vida, problema que arriba a ser una important causa d'accidents [Cordero, Terán i Jimenez, 1997; Terán Santos, Jiménez Gómez i Cordero Guevara, 1999].

Altres conseqüències són fatiga, sensació de son poc reparador, mal de cap matutí, boca seca en despertar-se, disminució de la capacitat de concentració, pèrdua de memòria, hipertensió arterial de difícil control, canvis de caràcter, irritabilitat i baix estat d'ànim.

### 5.4.3.- Conseqüències clíniques de la SAHS

La desestructuració de l'arquitectura del son origina importants manifestacions com el deteriorament neurocognitiu i augmenta el risc de desenvolupar malalties cardiovasculars. En un segon plànol queden altres efectes sobre el sistema endocrí, el fetge i les complicacions quirúrgiques.

#### Deteriorament neurocognitiu

La fragmentació del son, derivada dels despertars freqüents, causa somnolència diürna excessiva, que és el símptoma més característic de la SAHS i

que en els seus graus més intensos arriba a ser causa d'incapacitat laboral, accidents i disminució de la qualitat de vida [Strohl i Redline, 1996]. La manca de son profund també està relacionada amb els trastorns de la conducta i de la personalitat (síndrome depressiu, irritabilitat, paranoia, etc.), el deteriorament intel·lectual, la disminució de l'habilitat motora i la destresa perceptiva i les alteracions en la resposta a tests neuropsicològics amb prolongació dels temps de reacció a estímuls. S'ha observat una associació significativa entre SAHS i accidents de trànsit, però no existeix una correlació directa entre accidents i intensitat del SAHS [Colt, 1991].

Com a conseqüència de la desestructuració de l'arquitectura del son, durant el dia el pacient amb SAHS pateix un grau variable d'hipersòmnia que pot classificar-se en:

- 1) Somnolència lleu. El malalt s'adorm en situacions avorrides per a ell, ambients càlids o l'endemà d'haver pres begudes alcohòliques a la nit. Es manté alerta sense dificultat en situacions que requereixen un esforç mental important (p. ex., conduir vehicles a motor).
- 2) Somnolència moderada. L'endormiscament és fàcil i gairebé diari veient televisió, llegint, menjant o realitzant feines rutinàries. Es manté alerta amb dificultat en situacions que requereixen esforç mental important.
- 3) Somnolència severa. Es produeix son diürn incontrolable que no permet al malalt mantenir-se suficientment despert com per realitzar algun treball actiu.

### **Malalties cardiovasculars**

Segons Hung et al. [1990] i Hoffstein [1994] els malalts amb SAHS poden tenir un risc doble de desenvolupar hipertensió arterial, triple de cardiopatia isquèmica i quàdruple d'accidents cerebrovasculars respecte a la població general [National Center for Health Statistics, 1998; D'Alessandro, Magelli i Gamberini, 1990; Norton i Dunn, 1985]. Existeix la convicció que la SAHS s'associa a una major prevalença d'infart de miocardi o d'angina [Chan et al., 1991], així com la disfunció miocàrdica i les arítmies [Berman et al., 1991].

La SAHS eleva la pressió arterial mitjana. Aquest ascens és major en persones amb hipoxèmia nocturna recurrent i arriba als 4-5 mm Hg, com a mínim, però pot arribar a 10 mm de Hg en persones amb una dessaturació nocturna d'oxigen arterial major del 20% [Harrison, 2009]. Tal volta aquest ascens és

conseqüència d'una combinació d'elevacions de la pressió arterial que acompanyen cada *arousal* i que regulen cada crisi d'apnea o hipopnea així com de l'increment del to simpàtic corresponent. Les dades epidemiològiques en poblacions sanes indiquen que l'elevació de la pressió arterial augmenta al voltant del 20% el risc d'infart de miocardi i prop del 40 % el d'accident cardiovascular.

L'aparició de cada apnea s'associa a baixades de la pressió arterial, del flux de l'arteria cerebral mitjana i de la saturació de l'oxihemoglobina i a un augment de l'agregabilitat plaquetària i de l'activitat simpàtica. Per tot això, també es considera el SAHS com un factor de risc cerebrovascular.

Les apnees i les hipopnees produeixen continus episodis d'hipoxèmia i hipercàpnia que de forma secundària provoquen una vasoconstricció arterial pulmonar i sistèmica. Per altra banda, els esforços respiratoris que apareixen en cada apnea produeixen fluctuacions en la pressió intratoràcica i en l'homeòstasi del SN vegetatiu. Aquests trastorns originen, a més de complexes modificacions neurohumorals, un augment en el to simpàtic adrenèrgic que també contribueix a l'elevació de la pressió arterial sistèmica i pulmonar i a la major propensió a malalties cardiovasculars. L'*arousal* originat per un progressiu augment de l'estímul relacionat amb la hipòxia [Berry i Gleeson, 1997] és una de les conseqüències agudes de la SAHS, igual que l'augment de la freqüència cardíaca i de la pressió arterial [Leung i Bradley, 2001; Gosselin et al., 2002]. Es considera que aquets canvis contribueixen als efectes a llarg termini que les apnees tenen en el sistema cardiovascular [Lanfranchi i Somers, 2001] i les seves alteracions [Parish i Shepard, 1990]. S'ha descrit que aquest augment de la freqüència cardíaca i de la pressió arterial sistèmica amb relació amb els *arousals* [Sforza, Jouny i Ibañez, 2000; Stradling et al., 2000] són expressió d'una activació del SN simpàtic [Loredo et al., 1999; Berry i Gleeson, 1997].

### **Alteracions endocrines**

S'han observat efectes hormonals derivats de la SAHS; destaquen els següents:

- Alteracions de l'eix hipotàlem- hipofisari- adrenal, com la disminució de la libido, que pot tenir el seu origen en una disminució de la secreció nocturna de testosterona [McCowen i Malhotra, 2003]. També hi ha una disminució a la secreció d'hormona del creixement [Gianotti et al., 2002].



- Nictúria. És molt freqüent i intensa en aquesta patologia, i s'explica per una hipersecreció del pèptid atrial natriurètic, ANP, i una hiposecreció nocturna d'hormona antidiürètica.

- Diabetis mellitus. Estudis recents suggereixen que la major part de les apnees i hipopnees durant el son s'acompanyen de resistència insulínica independent de l'obesitat [Ip et al., 2002; Tassone et al., 2003]. A més, altres estudis suggereixen que la SAHS agreuja la diabetis i el tractament de la SAHS en diabètics redueix la dosi necessària d'insulina.

### **Altres patologies**

- Disfunció hepàtica. Els individus no alcohòlics amb SAHS mostraren una concentració major dels enzims hepàtics i un major nombre de casos d'esteatosi i fibrosi en la biòpsia hepàtica independentment del seu pes corporal.

- Risc a l'anestèsia. Els malalts amb SAHS tenen un major risc perioperatori pel perill d'obstrucció respiratòria alta durant el període de recuperació de la consciència o com a conseqüència de la sedació.

- Accidents. S'ha demostrat una freqüència d'accidents de trànsit d'entre tres i set vegades major en malalts amb SAHS que en individus sans [Terán Santos, Jiménez Gómez i Cordero Guevara, 1999; George, 2001].

### **5.5.- POLISOMNOGRAFIA (PSG)**

Un registre polisomnogràfic de nit segueix un protocol estàndard. El pacient arriba a la unitat de son aproximadament una hora abans d'anar-se'n a dormir, entre les 22 h i les 23 h. Deu dies abans de la prova s'ha de suspendre qualsevol medicació modificadora dels son com ara benzodiazepines, hipnòtics, antihistamínics, hidrat de cloral, IMAO, antidepressius tricíclics, fenotiazines, haloperidol, antitussígens i psicofàrmacs en general.

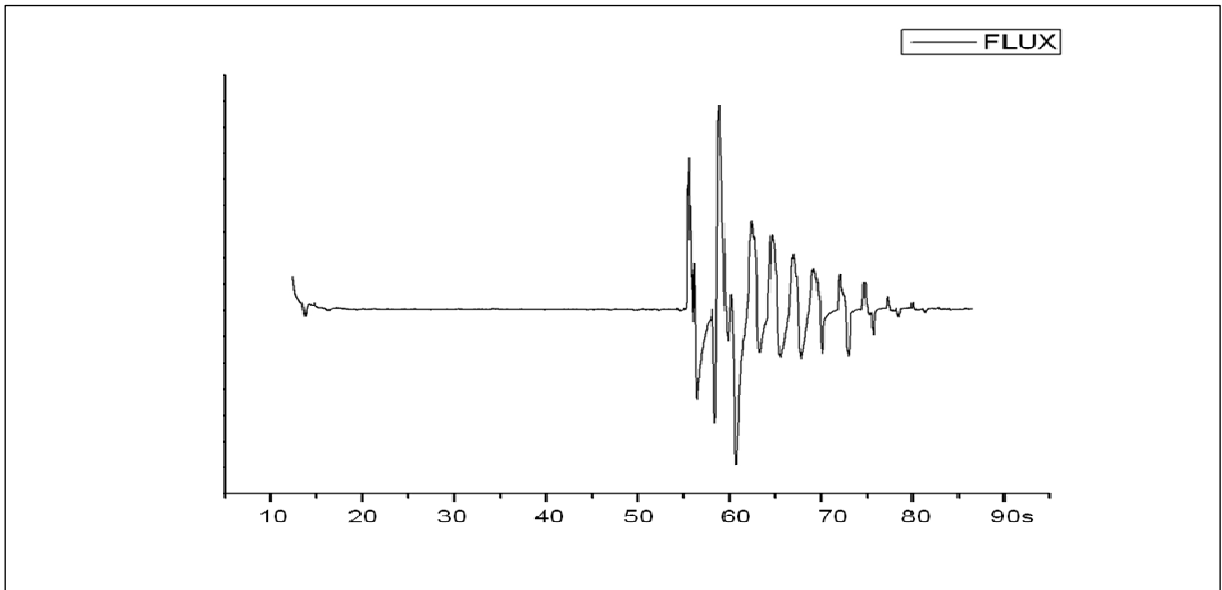


Fig. 19: Gràfica del flux aeri nasobucal.

Es pot apreciar una apnea, el restabliment de la respiració i a continuació la reducció a l'amplitud del flux

El tècnic de nit li passa uns qüestionaris al pacient i li posa els elèctrodes i els sensors seguint les normes de Rechtschaffen i Kales [1968], les quals permeten registrar tant l'estat de vigília com els diferents estats de son. Es realitza també un estudi respiratori complet i una pulsioximetria.

El registre es realitza sense interrupció com a mínim durant 7 hores de son.

La PSG pot realitzar-se amb ingrés en clínica supervisada pel personal tècnic de nit o a domicili.

Per realitzar-se una PSG bàsica es registren de forma simultània l'EEG, l'EOG, l'EMG del mentó, l'ECG, els roncs, la posició corporal, el flux aeri nasobucal (fig 19), els moviments respiratoris toràcics i abdominals i la pulsioximetria.

Les dades de la PSG són interpretades seguint els criteris de Rechtschaffen i Kales [1968], que permeten obtenir l'hipnograma, que és la distribució de les diferents fases de son al llarg de la nit, les variacions en l'estat respiratori, els nivells d'oxigenació, les alteracions del ritme cardíac, la freqüència, intensitat i caràcter postural dels roncs i l'existència de moviments anormals a les cames, entre d'altres.

## 5.6.- OBJECTIUS DEL TREBALL

Les limitacions de la vida aquàtica en mamífers marins varen provocar el desenvolupament de la tolerància a l'asfíxia, l'augment de les reserves corporals d'oxigen i impressionants mecanismes metabòlics d'oxigen i l'estalvi d'energia

[Butler i Jones, 1997]. Aquestes característiques els permeten realitzar repetides immersions amb apnea de llarga durada.

A més, els cetacis desenvolupen dues característiques úniques del son: mostren gairebé poc o cap REM [Mukametov 1995] i tenen un son unihemisfèric d'ones lentes (SWS), durant el qual dormen amb un hemisferi cerebral mentre mantenen l'altre en vigília. Després d'una estona, els dos hemisferis canvien de rol [Lyamin et al, 2008]. Altres mamífers marins (pinnípedes, sirènids) mostren els mateixos trets, però només durant el son aquàtic i mostren el son REM bilateral en dormir en terra [Lyamin, 1993]. Aquestes característiques particulars han estat atribuïdes a les limitacions de les vies respiratòries [Mukametov, 1988, 1995]. Els cetacis mostren paràlisi respiratòria immediata a baixes dosis d'anestèsia, a diferència dels mamífers terrestres, en què només s'atura la respiració després d'altres dosis d'anestèsics [McCormick, 1969, Ridgway, 2002]. Això va portar a pensar que la respiració dels cetacis és voluntària i, en conseqüència, la pèrdua de consciència total, com ocorre en el son dels mamífers terrestres, podria interferir amb la respiració. Per tant, el son bihemisfèric normal seria per a ells maladaptatiu i el desenvolupament del son unilateral hauria estat afavorit per tal de mantenir la respiració sense perdre els avantatges (desconeguts) del son.

Les aus també mostren una forma reduïda de son unihemisfèric, el son asimètric, en el qual l'energia de les ones lentes de l'EEG és diferent i oscil·la entre els dos hemisferis [Rattenborg, Lima, i Amlaner, 1999]. El son asimètric de les aus podria haver-se desenvolupat com a resultat de les asimetries embrionàries (per causa de la seva posició dins l'ou, l'estimulació lluminosa sempre és asimètrica). També ha estat explicada com una adaptació a la depredació, ja que permet mantenir, com als mamífers marins, una forma limitada de vigilància constant [Rattenborg Lima i Amlaner, 1999]. Les aus localitzades a la vora de l'esbart mostren una major proporció de son asimètric i tancament unilateral dels ulls, amb l'ull obert dirigit a l'exterior de l'esbart. Per tant, sembla que els mamífers marins i les aus dormen amb trets similars però per a diferents propòsits.

S'ha descrit el paral·lelisme entre els animals que tenen apnees de busseig i l'apnea del son humà [Rial et al., 2000]. En resum, tots dos mostren una sensibilitat reduïda al CO<sub>2</sub> arterial i canvis metabòlics, cardiovasculars i hemodinàmics similars. És probable que un gran nombre dels reflexos, cardiovasculars metabòlics i del comportament emprats per sobreviure a l'asfíxia, el part, el busseig, etc. siguin el

resultat de preadaptacions presents en tots els vertebrats [Andersen, 1966], i s'arribi a vegades a les capacitats extraordinàries observats en animals bussejadors.

Tenint en compte aquests fets, el present estudi té com a objectiu principal posar al descobert l'existència de asimetries en l'EEG dels pacients amb apnea del son.

## 5.7.- MATERIAL I MÈTODES

### 5.7.1.- Participants

S'han estudiat, de forma consecutiva, un total de 16 pacients homes en el període comprès entre gener de 2003 i desembre de 2005. D'aquests, 4 es varen excloure perquè no presentaven apnees. Dotze pacients no tractats, homes destres amb apnea obstructiva del son, d'edats compreses entre 40 a 55 anys, amb un índex d'apnea-hipopnea  $>30$  varen ser seleccionats per a l'estudi. No se'ls va donar cap recomanació especial, i tots els pacients havien treballat el dia anterior. Tots els pacients varen ser estudiats en la unitat de son de la Clínica Juaneda de Palma amb sospita clínica de SAHS (per tal amb la presència d'alguns dels següents símptomes: roncs intensos, hipersomnolència diürna i parades respiratòries durant el son). Tots els pacients als quals es va realitzar l'estudi nocturn varen ser historiatats prèviament i es varen recollir dades referents a: l'edat, la talla, el pes, l'índex de massa corporal, (IMC); i a tots ells se'ls va practicar un estudi polisomnogràfic nocturn (de 22 h a 8 h).

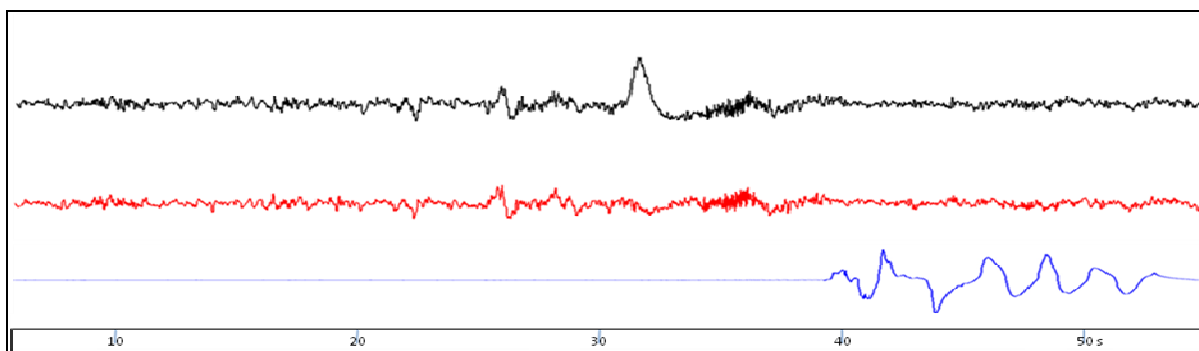


Fig. 20: Registre d'EEG i del flux respiratori. C3 (vermell) i C4 (negre) i del flux respiratori (blau), en el qual es pot apreciar un arousal i el restabliment del flux.

### Enregistraments

Es varen fer enregistraments polisomnogràfics de la forma habitual a la clínica de son. Els senyals temporals varen ser digitalitzats a 200 mostres/s, i de cada

pacient es varen aïllar entre 20-70 segments de l'EEG a les derivacions C3 i C4, d'un mínim de 15-25 s de durada (Figura 20). Aquests segments varen donar lloc a 3.000-5.000 punts de dades per a cada segment.

Els segments d'EEG varen ser seleccionats d'acord a l'etapa del son (son d'ona lenta, fases 3-4), l'absència d'artefactes i estat respiratori (~ 50% a partir de registres obtinguts durant la respiració normal i ~ 50% de les vies aèries obstruïdes amb flux zero) (fig. 20); es varen evitar acuradament els enregistraments amb artefactes o despertars.

El procediment va ser autoritzat pel Comitè d'Ètica de la Comunitat de les Illes Balears.

### 5.7.2.- Mètode analític general

Cada segment de l'EEG seleccionat es va analitzar per obtenir els següents paràmetres:

1. El quadrat del mòdul de coherència (*MSC*). És la correlació entre dos senyals restringida a cadascuna de les diferents freqüències estudiades. Quan a certa freqüència l'índex és la unitat, vol dir que els dos senyals estan totalment acoblats i per tant la asimetria és zero. Quan el valor és negatiu, vol dir que entre els dos senyals són oposats. L'índex zero indica l'absència total d'acoblament i, per tant, resultats propers a zero indiquen asimetries.
2. L'índex de retard de fase (*PLI*). Aquest índex indica si existeixen acoblaments entre els dos senyals. El *PLI* pot variar entre zero (acoblament interhemisfèric nul i asimetria màxima) i la unitat (acoblament màxim i asimetria nul·la). A més, el *PLI* indica la direcció de l'acoblament i, en el present estudi, és diferent si la derivació C3 està acoblada sota la dominància de la C4 o a la inversa. Una sincronització zero indica el màxim de asimetria. Quan és positiva indica el domini d'un hemisferi i si és negativa, el de l'altre.
3. L'índex de sincronització no lineal (*L*), per reconèixer la relació entre la sincronització no lineal entre l'activitat dels dos hemisferis cerebrals. Com en el cas del *PLI*, l'índex *L* també mostra la direcció de la sincronització.

Per obtenir aquests índexs es va fer la mitjana dels resultats obtinguts a cada pacient i les diferències entre el flux i l'apnea es varen sotmetre a anàlisi de variància

per mesures repetides (MANOVA), seguit de les proves post hoc de Bonferroni. Prèviament a l'anàlisi de variància, els índexs de sincronització no lineal ( $L$ ) es varen normalitzar amb la transformació arc tangent hiperbòlica. S'han utilitzat intervals de confiança del 95% per a la presentació dels gràfics de les dades.

Mètode analític:

1 .- La coherència complexa entre dos senyals  $X$  i  $Y$  es defineix com

$$C_{xy}(f) = \frac{P_{xy}(f)}{\sqrt{P_{xx}(f)P_{yy}(f)}}$$

On  $P_{xy}(f)$  és l'espectre creuat entre els senyals,  $P_{xx}(f)$  i  $P_{yy}(f)$  els respectius autoespectres i  $f$  és la freqüència discreta, on es calcula la coherència.

El quadrat del mòdul ( $MSC$ ) és:

$$MSC = |C_{xy}(f)|^2$$

El  $MSC$  es va calcular per les quatre bandes de freqüència (delta, theta, alfa i beta) com el valor mitjà dels coeficients de  $MSC$  dins de cada banda. El  $MSC$  es va estimar utilitzant el mètode de Welch del periodograma promig [Welch, 1967], considerant segments de 512 dades als quals s'ha aplicat una finestra de Hanning amb superposició d'un 25% que permet evitar els artefactes d'inici i de fi del senyal. La mitjana es va estendre a tots els segments extrets dels 3000-5000 punts de dades de l'EEG.

2 .- L'índex de retard de fase ( $PLI$ ) és sensible a les diferències de fase lineal i no lineal entre dos senyals d'EEG i es va calcular per a cada banda de freqüències de l'EEG (delta, theta, alfa i beta). Els senyals primerament varen ser filtrats en cada banda amb un filtre digital anterògrad i retrògrad de fase zero. A partir dels senyals filtrats, es varen obtenir els senyals analítics:

$$\tilde{x}_f(t) = x_f(t) + ix_{H,f}(t)$$

On  $x_{H,f}(t)$  és la transformada d'Hilbert d' $x_f(t)$ .

Les fases dels senyals analítics varen ser extretes de:

$$\varphi_{xf}(t) = \arctan \frac{x_{H,f}(t)}{x_f(t)}$$

El  $\varphi_{yf}(t)$  es va calcular utilitzant el mateix procediment

La fase relativa entre X i Y es calcula com:

$$\phi(t) = \varphi_{xf}(t) - \varphi_{yf}(t)$$

sobre l'interval  $(-\pi, \pi)$ .

A partir d'aquí, el *PLI* es defineix com:

$$PLI = \text{mitjana}(\text{sing}(\phi(t)))$$

és a dir, la mitjana del signe del senyal de les fases (+1 per als valors positius, -1 per als negatius).

El *PLI* mesura el grau de la asimetria de  $\phi(t)$  al voltant de zero. Utilitzant la definició anterior, que és un poc diferent de la formulació original [Stam et al., 2007, 2009], l'índex varia entre -1 i +1. Els valors *PLI* propers a zero indiquen falta d'acoblament entre els dos senyals o l'acoblament amb una diferència de fase propera a zero. Dos senyals amb una *PLI* diferent de zero tenen un acoblament de fase efectiu [Stam et al., 2007, 2009]. Es va obtenir el valor *PLI* a cada banda de freqüències de l'EEG.

3.- L'índex *L* mesura la sincronització no lineal entre dos senyals en el seu espai d'estats reconstruïts utilitzant el concepte de sincronització generalitzada.

Per calcular el grau d'interdependència entre els dos senyals X i Y en el seu espai d'estats reconstruïts, es va obtenir primerament el *i*-èsim ( $i = 1, \dots, n$ ) vector reconstruït d'estat com:

$$\vec{x}_i = (x_i, \dots, x_{i-(m-1)\Delta\tau}) \quad \text{i} \quad \vec{y}_i = (y_i, \dots, y_{i-(m-1)\Delta\tau})$$

on  $\tau$ ,  $\Delta$  i  $m$  són el temps de retard i la dimensió d'immersió (*embedding*), respectivament [Kantz i Schreiber, 2003]. A continuació es va seguir el procediment descrit per Chicharro i Andrzejak [2009] per calcular l'estadística  $L$  basada en rangs: considerant que  $a_{i,j}$  and  $b_{i,j}$  ( $j = 1, \dots, k$ ) assenyalen els índexs del  $k$  espacialment més propers veïns de  $\vec{x}_i$  i  $\vec{y}_i$ , respectivament, per a cada  $\vec{x}_i$  un i considerant també que  $g_{i,j}$  indica el rang que la distància entre  $\vec{x}_i$  i  $\vec{y}_j$  pren en una llista ordenada ascendent de les distàncies entre  $\vec{x}_i$  i tots  $\vec{x}_{j \neq i}$ , el rang mitjà condicionat de  $Y$  és llavors  $G_i^k(X|Y) = \frac{1}{k} \sum_{j=1}^k g_{i,b_{i,j}}$  i l'índex de  $L$  es defineix com:

$$L(X|Y) = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N \frac{G_i(X) - G_i^k(X|Y)}{G_i(X) - G_i^k(X)}$$

on  $N = n - (m-1)\Delta\tau$ , i  $G_i(X) = \frac{N}{2}$  i  $G_i^k(X) = \frac{k+1}{2}$  indiquen el rang mitjà i mínim, respectivament.

A continuació, amb la mesura  $L(Y|X)$  es va calcular l'intercanvi el paper de  $X$  i  $Y$  en les definicions anteriors. Els valors de l'índex  $L$  propers a 1 són indicatius d'una bona sincronització generalitzada no lineal entre els dos senyals.

#### 4. Prova subrogada de les dades

La fiabilitat dels índexs d'interdependència entre dos senyals es va verificar mitjançant la repetició del seu càlcul després de subrogar un dels senyals amb la finalitat d'eliminar qualsevol possible interdependència entre ells. Les dades subrogades es varen obtenir 1) per l'intercanvi d'una de les sèries de temps original (en el cas de la *MSC*) o les seves fases corresponents (en el cas del *PLI*), deixant l'altre sense canvis [Pereda et al., 2005] o 2) mitjançant la transformada de Fourier ajustada (IAAFT), que elimina qualsevol estructura no lineal del senyal sense alterar la seva correlació lineal (en el cas de l'índex  $L$ ) [Schreiber i Schmitz, 1996].

Una vegada es varen obtenir les subrogades, es va calcular el valor de l'índex corresponent entre l' $X$  original i les versions subrogades d' $Y$  mitjançant l'estimació numèrica de la distribució de l'índex sota la hipòtesi d'independència nul·la.



Finalment, el valor de l'índex va ser considerat significatiu (en el nivell  $100 \cdot (1-\alpha)\%$  de significació estadística) si i només si és superior a tots els  $s=(1/\alpha)-1$  valors dels índexs obtinguts. Aquí  $\alpha$  és la probabilitat d'error tipus I, és a dir, de rebutjar la hipòtesi nul·la d'independència, quan en realitat és vertadera, cosa que és controlada pel valor de  $s$ . D'aquesta manera, hem fet servir conjunts de  $s = 19$  subrogades per a una  $\alpha = 0,05$  en el temps, la qual ens produeix una prova d'un nivell amb un 95% de significació. La manca de significació en la interdependència entre X i Y, segons l'avaluació d'aquesta prova es té en compte fent que l'índex corresponent (*MSC*, *PLI* o *L*) entre X i Y sigui igual a zero en els càlculs.

Tots els càlculs d'interdependència es varen dur a terme utilitzant programes desenvolupats específicament per a aquest treball amb el programari MATLAB® (The MathWorks, Inc, 2009).

## 5.8.- RESULTATS

### 5.8.1.- Resultats de les mesures de coherència entre C3 i C4, *MSC*

Cal recordar que el mòdul de la coherència quadrada, *MSC*, mesura la interdependència o correlació lineal en amplitud i fase entre dos senyals a la banda de freqüència considerada. Els resultats mostren que la *MSC* entre C3 i C4 és més gran en els períodes d'apnea que en els de respiració normal, especialment pel que fa a les ones delta, que presenten un augment significatiu de la *MSC* ( $p = 0,002$ ) (Fig. 21).

Per tant, es pot dir que l'apnea produeix un increment de la connectivitat funcional entre ambdós hemisferis en l'activitat EEG delta. Les diferències no varen ser significatives en les bandes alfa i beta. No obstant això, es va observar una diferència significativa a la banda theta ( $p = 0,014$ ). El test utilitzat per comparar les mitjanes va ser el t-test per a mesures repetides aplicat separatament a cada banda. Les barres d'error representen l'interval de confiança al 95%.

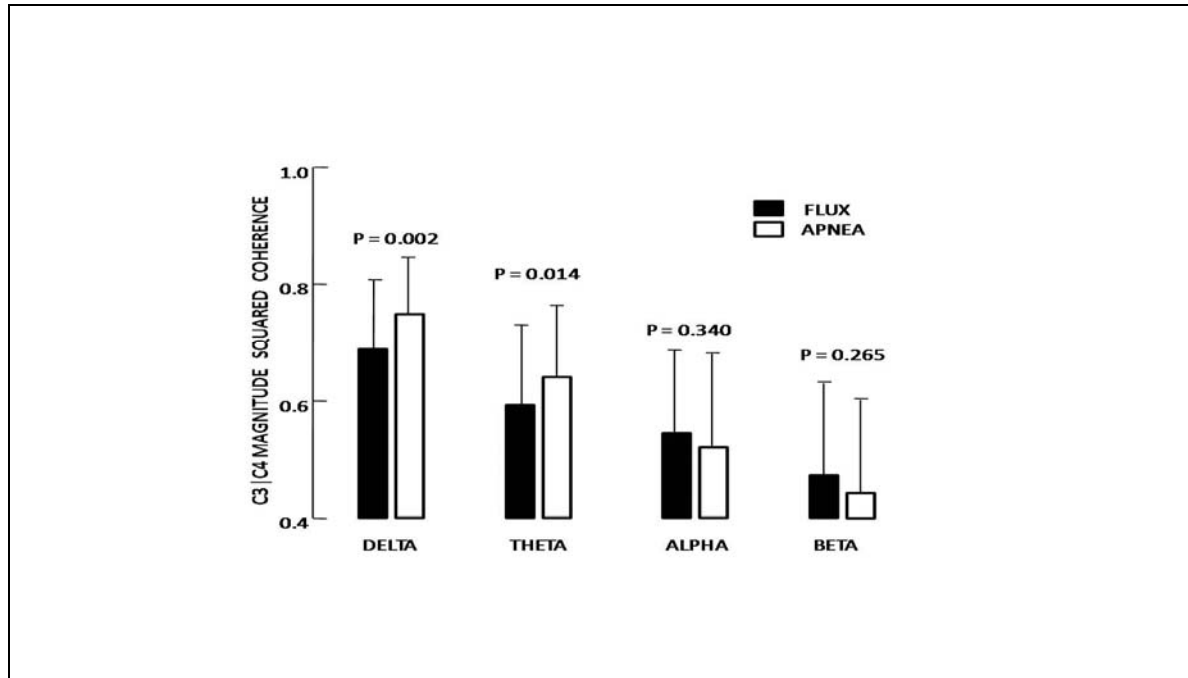


Fig. 21: Quadrat del mòdul de coherència.

MSC (mitjana  $\pm$  95% interval de confiança) entre els senyals C3 | C4 d'EEG de les bandes de freqüències delta, theta, alfa i beta durant períodes amb flux d'aire i durant els episodis d'apnea. S'indica la significació estadística (P) obtinguda després de la comparació de mitjanes (prova t) entre les dues situacions experimentals en cada banda.

### 5.8.2.- Resultats obtinguts amb la mesura de l'índex de retard de fase (Phase Lag Index, *PLI*)

Cal recordar que el *PLI* (Fig. 22) mesura la sincronia o interdependència de fase tant lineal com no lineal entre dos senyals. El *PLI* varia entre +1 i -1, un valor de *PLI* lluny de 0 implica un acoblament de fase entre els dos senyals considerats amb una diferència de fase efectiva no nul·la. Si el *PLI* és positiu significa que el primer senyal considerat (C3) es troba avançat respecte al segon (C4) i el contrari si el *PLI* és negatiu. Per contra, un valor del *PLI* pròxim a zero significa a) un acoblament efectiu amb una diferència de fase nul·la entre els dos senyals, la qual cosa és difícil d'aconseguir en el EEG a causa del diferent camí que han de seguir els senyals per arribar a C3 i C4 des dels centres generadors o b) que un tercer senyal o soroll contamina per igual C3 i C4 (conducció de volum) i per tant l'acoblament amb diferència de fase zero entre C3 i C4 és fals.

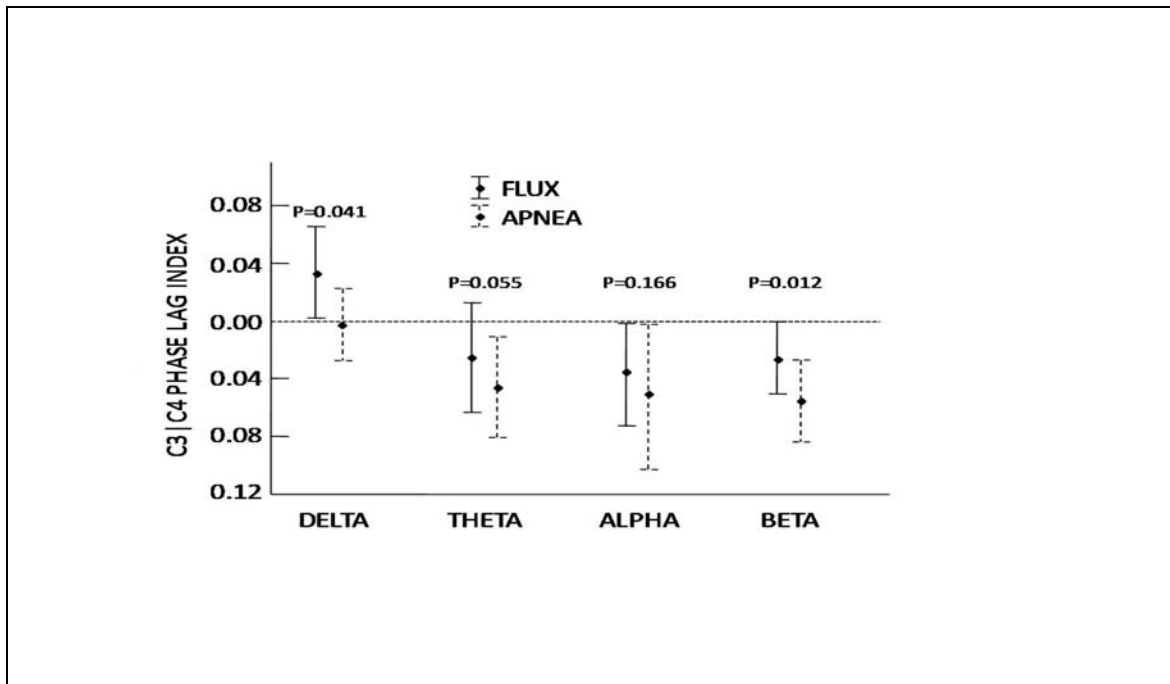


Fig. 22: Índex de retard de fase.

*PLI (mitjana  $\pm$  95% interval de confiança) entre els senyals C3 | C4 de l'EEG a les bandes de freqüències delta, theta, alfa i beta en el flux d'aire i els episodis d'apnea. S'indica la significació estadística (P) obtinguda després de la comparació de mitjanes (prova t) entre les dues situacions experimentals en cada banda.*

Durant el flux, el *PLI* corresponent a la banda delta va ser positiu i diferent de zero, cosa que significa que l'HE (C3) va ser dominant. En canvi, durant les pauses d'apnea, el *PLI* va ser zero, fet que significa que les diferències de latència en la fase varen desaparèixer després d'interrompre la respiració.

Observem que per a les oscil·lacions delta hi ha una diferència significativa entre el *PLI* sota flux i el *PLI* en apnea. El primer és positiu i a més no conté al zero, la qual cosa significa una sincronització de fase efectiva amb diferència de fase no nul·la i amb C3 avançat respecte a C4. Per contra, el *PLI* durant l'apnea, conté el zero o no és diferent de zero; això significa que en apnea les oscil·lacions delta de C3 i C4 s'acoblen totalment (amb diferència de fase nul·la), cosa que explicaria el motiu de tal acoblament o bé que l'apnea i les seves conseqüències (potser l'absència d'O<sub>2</sub>) produeixen una contaminació de volum sobre C3 i C4 generant aquest acoblament amb diferència de fase nul·la entre C3 i C4.

Pel que fa a les bandes theta i alfa, els canvis en l'estat de les vies respiratòries, no hi va haver diferències significatives en el *PLI*.

Una diferència significativa es va trobar a la banda beta ( $p = 0,012$ ) durant les pauses d'apnea, amb el costat dret (C4). A la banda beta sembla haver-hi amb apnea una sincronització de fase efectiva que caldria explicar el seu origen. No obstant això, s'observa que a l'esmentada banda el *MSC* no s'altera per la qual cosa

sembla una sincronització de fase més casual que una altra cosa. A més durant el son d'ona lenta l'activitat beta és irrellevant.

El test utilitzat per comparar les mitjanes ha estat el t-test per a mesures repetides aplicat separatament a cada banda. Els errors representen l'interval de confiança al 95%.

### 5.8.3.- Resultats de l'índex d'interdependència no lineal entre C3 i C4, $L$

Recordant que l'índex  $L$  mesura la sincronització o interdependència generalitzada entre els dos sistemes que generen els senyals, que és sensible a les interdependències de tipus no lineal, i també que les mesures es fan en l'espai d'estats reconstruïts de cada senyal, l'índex  $L$  mesura la possible asimetria en la sincronització ja que valora d'una banda la dependència de C3 *versus* C4 i per un altre la de C4 *versus* C3.

Diferències altament significatives ( $p = 0,000$ ) varen ser observats en l'índex no lineal  $L$  en comparar el flux i l'apnea, amb la asimetria augmentada quan les vies respiratòries varen ser permeables (Fig. 23).

A més, l'índex  $L$  va ser menor de C3 | C4 que per C4 | C3 ( $p = 0,009$ ), el que significa que l'HE és dominant. No es varen trobar diferències entre els hemisferis durant els episodis d'apnea.

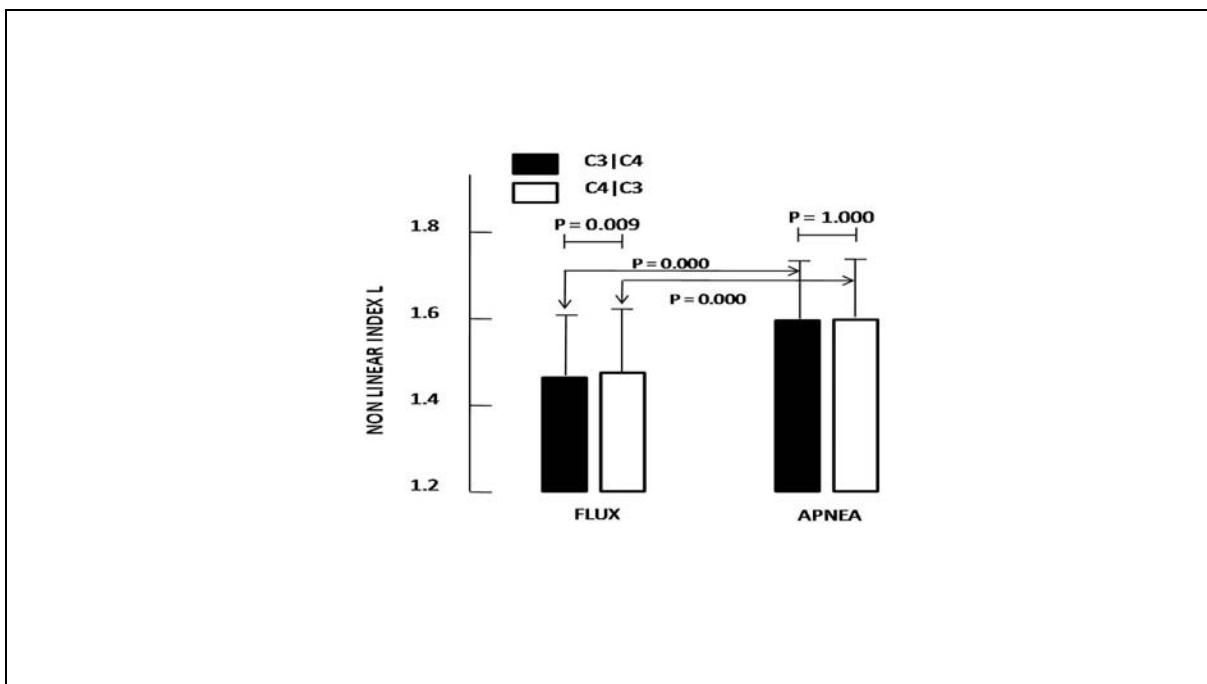


Fig. 23: Índex de sincronització no lineal.  $L$  (mitjana  $\pm$  95% interval de confiança) entre els senyals C3 | C4 i C4 | C3 de les bandes de freqüències delta, theta, alfa i beta en el flux d'aire (FLUX) i en els episodis d'apnea (APNEA). La significació estadística ( $P$ )

*obtinguda després de la comparació de mitjanes (MANOVA-Bonferroni) entre les dues situacions experimentals es mostra també.*

Es va observar que igual com va ocórrer amb el *MSC*, l'índex *L* augmentà durant l'apnea tant per a la dependència C3|C4 com per a la C4|C3. A més, sota respiració normal (FLUX) es va trobar asimetria en la interdependència, és a dir, que,  $C4|C3 > C3|C4$ , la qual cosa vol dir que C4 depèn de C3 més que C3 de C4. Per tant, el sistema que genera el senyal C3 (zona cortical central de l'HE) és més independent o bé l'activitat EEG del sistema que genera C4 (zona cortical central de l'HD) és més dependent de la del C3 que a la viceversa. Això no ocorre sota l'apnea durant la qual la dependència C4|C3 no difereix de la C3|C4.

Aquest últim resultat és completament coherent amb l'obtingut amb l'índex *PLI* en el qual en apnea les ones delta de C3 i C4 estaven totalment sincronitzades i no havia ni avanç ni retard respecte als dos hemisferis.

## 5.9.- DISCUSSIÓ

Òbviament, el resultat més important del present treball radica en les variacions consistents i significatives en la simetria observada a l'EEG humà del tipus delta, que és el dominant durant el NREM. En canvi, tenint en compte la poca importància de les bandes theta i beta durant NREM [Šušmáková i Krakowska, 2007] i, considerant que els seus resultats no eren congruents entre els índexs *MSC* i *PLI* (les variacions en theta varen ser significatives en el *MSC*, però no en *PLI*, mentre que el comportament de les ones beta va ser el contrari, amb diferències significatives en el *PLI*, però no en el *MSC*), les variacions observades en aquestes dues bandes podrien ser considerades irrelevantes. Per tant, s'ha de concloure que existeixen asimetries significatives a l'EEG de la banda delta, però que aquestes asimetries només s'observen quan els pacients respiren normalment. Per contra, en els períodes d'apnea, la connectivitat funcional entre C3 i C4 va augmentar i en conseqüència, la asimetria disminueix quan la respiració quedava interrompuda durant les apnees del NREM.

Igualment, la dominància de l'HE, la normal en individus dretans, només va ser observable quan les vies respiratòries estan obertes. En canvi, la asimetria deixava d'observar-se durant els períodes d'apnea. Aquest resultat confirma la sensibilitat dels mètodes emprats.

Fins ara, l'objectiu de la majoria dels estudis sobre les asimetries de l'EEG durant el son humà ha estat la identificació de les diferències entre NREM i REM [Casagrande, 2010]. Encara que els resultats publicats fins al moment han estat sovint incompatibles, s'accepta generalment que l'HD té un paper dominant en el procés de somiar [Bertini et al., 1984; Ehrlichman, Antrobus i Wiener, 1985; Armitage et al., 1995; Roth Achermann, i Borbely, 1999].

Per altra banda, la majoria dels estudis abans esmentats només han analitzat les variacions de potència en les diferents bandes de l'EEG emprant la Transformada Ràpida de Fourier (FFT) i comparant els resultats obtinguts en els dos hemisferis. Amb relació a altres mètodes, només hi ha un estudi en el que es compararen els resultats d'aplicar la FFT amb la coherència, ambdós emprats com a indicadors de la connectivitat funcional entre regions cerebrals diferents. Òbviament, i en termes teòrics, els dos mètodes presenten diferències importants, però els dos mètodes produïren resultats semblants [Guevara i Corsi-Cabrera, 1996].

De la mateixa manera, la coincidència dels resultats obtinguts en el present treball utilitzant un índex lineal (*MSC*) i dos índexs no lineals (*PLI* i *L*) és indicativa de l'eficiència discriminatòria de tots dos. Sembla molt probable que la petita magnitud de les fluctuacions en la asimetria observades al present treball en els éssers humans hagi arribat a ser observada només gràcies a l'ús d'aquests mètodes. Per altra banda, s'ha de prendre en consideració que el present treball constitueix un dels primers exemples de l'aplicació d'aquests mètodes a l'anàlisi de l'EEG humà [Pereda et al., 2010]. L'única menció prèvia registrada en aquesta direcció procedeix del mateix grup de recerca, si bé en una direcció diferent [Pereda et al., 1999]. Emprant mètodes no lineals per avaluar la asimetria de l'EEG, aquests autors observaren que l'activitat de l'HD era més complexa, però a la vegada més predictable que la de l'esquerra quan els subjectes tenien els ulls tancats o dormien en les etapes 1, 2 i REM, però no quan tenien els ulls oberts o dormien en NREM.

Si es prenen en consideració els aspectes fisiopatològics, fins a la data només s'han publicat dos estudis analitzant les variacions en les asimetries de l'EEG en funció de l'estat respiratori. Segons Swarnkar i Abeyratne [2006], la asimetria interhemisfèrica va ser màxima durant els despertars i en els estats d'apnea durant el son REM, però els valors de asimetria varen ser mínims per el NREM. Més recentment, el mateix grup [Abeyratne et al., 2010] va proposar un índex de asimetria basat en la coherència interhemisfèrica de l'EEG. Segons els autors,

aquest índex distingeix amb seguretat entre els pacients normals i els apneics, en els quals la simetria va disminuint linealment en relació amb la gravetat dels trastorns respiratoris. Aquests resultats són plenament congruents amb els que s'han observat en el present treball, atès que en ambdós casos la asimetria va ser sempre major quan el flux respiratori era obert durant el son NREM.

Les variacions en la dominància interhemisfèrica durant el son s'han observat també en animals. Gené et al. [2011] (ja descrits a la primera part del present treball) varen trobar canvis en la dominància interhemisfèrica entre el dia i la nit durant la vigília el NREM i REM en rates. També en rates, es varen observar canvis en la simetria de l'EEG dependents amb la privació prèvia de son [Vyazovskiy Borbély i Tobler, 2002]. No obstant això, la asimetria funcional més impressionant relacionada amb el son s'ha observat en els mamífers marins i, en menor mesura, en les aus. Els fonaments anatòmics de la asimetria en éssers humans i en cetacis i pinnípedes poden ser diferents atès que aquests darrers tenen decussació interhemisfèrica completa i a la vegada no tenen cos callós. És possible que aquestes diferències expliquin la magnitud de les asimetries, prou important en el mamífers marins i reduïda en els humans.

En conclusió, aquests estudis mostren que les fluctuacions a la simetria de l'EEG i del son probablement obeeixen a l'existència d'una capacitat generalitzada per emprar de forma diferenciada els dos hemisferis cerebrals. Aquesta capacitat arriba als nivells espectaculars descrits als mamífers marins, però també existeix, menys evident, a l'espècie humana i també, com s'ha mostrat a la primera part d'aquest treball, a la resta dels mamífers terrestres. Probablement, aquesta capacitat respon a factors interns com l'excitació, la privació de son, l'homeòstasi de gasos, etc. i també ambientals com la llum, l'estrès etc.

Finalment, els resultats obtinguts afegeixen evidència a favor de la funció respiratòria del son asimètric, hipòtesi elaborada per explicar el son asimètric dels mamífers marins [Rial et al., 2000].





## 6.- CONCLUSIONS

1. S'han demostrat, que a la rata, un mamífer de vida terrestre, també té lloc el son asimètric, conegut en els mamífers marins i en les aus, tot i que amb un grau de asimetria molt menor.

2. També a la rata, s'han trobat variacions molt significatives a la banda Delta durant el son d'ona lenta, la qual cosa és equivalent al son asimètric dels mamífers marins i les aus.

3. S'han trobat diferències significatives a la banda Alfa 1, que és la representativa de la vigília. Aquest és un resultat que encara no ha pogut ser demostrat a cap altra espècie i pot ser conseqüència del mètode d'anàlisi aplicat.

4. També s'han trobat diferències a la banda Theta, representativa del REM i la Vigília. Aquest resultat és també novell per la ciència i probablement és conseqüència del mètode d'anàlisi aplicat.

5. Com una conseqüència dels resultat anteriors, s'ha fet evident que a la rata ocorren fluctuacions en les asimetries cerebrals, les quals indiquen la capacitat ja coneguda a altres grups animals

6. Gràcies al mètode utilitzat per a l'anàlisi de les asimetries en les rates s'ha pogut observar amb precisió la existència de fluctuacions fins ara insospitades, no només al son d'ona lenta, sinó també a la vigília i al REM.

7. L'aplicació de modernes tècniques d'anàlisi de senyals, tant lineals como no lineals, aplicades a IEEG d'individus de l'espècie humana malats amb la síndrome d'apnees hipopnees del son, SAHS, ha permès estudiar amb una gran sensibilitat discriminativa les característiques de les asimetries cerebrals a l'EEG

8. S'ha observat que els malats amb apnea del son presenten, durant el NREM amb flux respiratori normal, asimetries interhemisfèriques significatives, la qual cosa s'ha interpretat com indicatiu de la connectivitat funcional interhemisfèrica reduïda durant el son.

9. Als mateixos individus, s'ha observat que les asimetries interhemisfèriques descompareixen durant els intervals en el quals el flux respiratori s'interromp, lo qual s'interpreta com indicatiu d'un augment en la connectivitat funcional interhemisfèrica.

10. Els resultats anteriors, observats a l'espècie humana afegeixen evidència a la suposició de que el son asimètric als mamífers marins obeeix a la necessitat de mantenir la respiració en resposta a condicions ambientals canviants

Com a conclusió general, el present treball mostra que les fluctuacions en les asimetries cerebrals constitueixen la norma i no l'excepció a tots els estats de vigilància dels animals vertebrats. A més, indueixen a pensar que probablement son el resultat d'una adaptació evolutiva molt antiga que respon a la impredecibilitat de les variacions que ocorren de forma continua a l'ambient que envolta a l'animal.

## 7.- REFERÈNCIES BIBLIOGRÀFIQUES

- Abeyratne, U.R., Swarnkar, V., Hukins, C. and Duce, B. 2010. Inter-Hemispheric asynchrony correlates with severity of Respiratory Disturbances Index in patients with Sleep Apnoea. *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, 57: 2947-2955.
- Adam, K. [1980]. Sleep as a restorative process and a theory to explain why. *Progress in Brain Research*, 53: 289-305.
- Ades, C., & Ramires, N. (2002). Asymmetry of leg use during prey handling in the spider *Scytodes globulata* (Scitodidae) *J. Insect Behav* 15:563-570.
- Alonso SJ, Navarro E, Santana C and Rodriguez M. 1997. Motor lateralization, behavioral despair and dopaminergic brain asymmetry after prenatal stress, *Pharmacol. Biochem. Behav.* 58: 443–448.
- Amaducci L, Sorbi S, Albanese A, Gainotti G. 1981. Cholineacetyltransferase (ChAT) differs in the right and left human temporal lobes. *Neurology*, 31, 799-805.
- American Academy of Sleep Medicine Task Force. 1999. Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for síndrome definition and measurement techniques in clinical research. *Sleep* ;22:667-89.
- Amoros, C.; Sagot, JC.; Libert, JP. & Canadas, V. 1986. Sweat gland response to local heating during sleep in man. *J Physiol* (Paris), 81 : 209-215.
- Andersen SL, Dumont NL, Teicher MH. 2002. Differences in behavior and monoamine laterality following neonatal clomipramine treatment. *Dev Psychobiol.* Jul;41(1):50-7.
- Andersen, H.T. 1966. Physiological adaptations of diving vertebrates. *Physiol. Rev.*, 46:213-243.
- Andrew R.J, Tommasi L, Ford N. 2000. Motor control by vision and the evolution of cerebral lateralization. *Brain Lang.* 73, 220–235.
- Armitage, R., Hudson, A., Trivedi, M. and Rush, A.J. 1995. Sex differences in the distribution of EEG frequencies during sleep: unipolar depressed outpatients. *J. Affect Disord.*, 34: 121-129.
- Aschoff, J. 1964. Survival value of diurnal rhythms. Symp. Zoo. Soc. London, 13: 79-98.
- Aserinsky, E. & Kleitman, N. 1953. Regularly occurring periods of eye motility and concomitant phenomena during sleep. *Science*, 118: 273-274.
- Aserinsky, E. & Kleitman, N. 1955. Two types of ocular motility occurring in sleep. *J. Appl. Physiol.*, 8: 1-10.
- Aserinsky, E. 1965. Periodic respiratory pattern in conjunction with eye movements during sleep. *Science*, 150: 763-766.
- Berger, R.J. 1993. Cooling down to hibernate: sleep and hibernation constitute a physiological continuum of energy conservation. *Neurosc. Lett.*, 154: 213-216.

Berman EJ, DiBenedetto RJ, Causey DE, Mims T, Conneff M, et al. 1991. Right ventricular hypertrophy detected by echocardiography in patients with newly diagnosed obstructive sleep apnea. *Chest*;100:347-50.

Berry RB, Gleeson K. 1997. Respiratory Arousal From Sleep: Mechanisms and Significance. *Sleep*.;20:654-75.

Bertini, M., Violani, C., Zoccolotti, P., Antonelli, A. and Di Stefano, L. 1984. Right cerebral hemispheric activation in dreaming sleep: Evidence from a unilateral tactile recognition test. *Psychophysiol*, 21: 418-423.

Bisazza TA, Rogers LJ, Vallortigara G. 1998. The origins of cerebral asymmetry: a review of evidence of behavioural and brain lateralization in fishes, reptiles and amphibians. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*; 22(3):411-426.

Bonin G von (1962) Anatomical asymmetries of the cerebral hemispheres. In: Interhemispheric relations and cerebral dominance (Mountcastle VB, ed), pp. 1–6. Baltimore, MD: Johns Hopkins Press.

Borbély AA., Baumann F, Brandeis D, Strauch I, and Lehmann D. 1981. Sleep deprivation: effect on sleep stages and EEG power density in man. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 51: 483–495.

Bradshaw, J. and Rogers, L. 1993. «The evolution of lateral asymmetries, language , too/ use and intellect». San Diego: *Academic Press*.

Bramwell B. 1899. On 'crossed' aphasia and the factors which go to determine whether the 'leading' or 'driving' speech centers shall be located in the right or in the left hemisphere of the brain, with notes of a case of 'crossed' aphasia (aphasia with right sided hemiplegia) in a lefthanded man. *Lancet*; 3: 1473-9.

Brandenberger, G. 1995. Rythmes hormonaux et sommeil. En: Benoit, O. & Foret, J. Le sommeil humain. Bases expérimentales, physiologiques et physiopathologiques. Masson, Paris, 173-147.

Broca, P. 1861. Remarques sur le siège de la faculté du langage articulé, suivies d'une observation d'aphémie. *Bull. Soc. Anat. Paris* 6:398–407.

Broca, P. En: Bulletins et memoires de la Societé Anatomique de Paris. 1864, 36: 330-357 (*Anatomical Society of Paris*).

Brodsky, M.; Wu, D.; Denes, P. et al. 1971. Arrhythmias documented by 24 days continuous electrocardiographic monitoring in 50 male medical student without apparent Herat disease. *Am. J. cardiol.*, 39: 390-395.

Bruce Durie, D.J. 1981. Sleep in animals. In D. Wheatley (Ed.), *Psychopharmacology of sleep*, pp 1-18. New York: Raven Press.

Busche A, Polascheck D, Lesting J, Neddens J, Teuchert-Noodt G. 2004. Developmentally induced imbalance of dopaminergic fibre densities in limbic brain regions of

gerbils ( *Meriones unguiculatus*). *J Neural Transm*;111(4):451-63. Epub Feb 17.

Butler, P.J. and Jones, D.R. 1997. Physiology of diving of birds and mammals. *Physiol. Rev.*, 77: 837-899.

Campbell, S.S., Tobler, I. 1984. Animal sleep: a review of sleep duration across phylogeny. *Neurosc. Biobehav. Rev.*, 8: 269-300.

Canadas, V.; Libert, JP.& Muzet, A. 1982. Heating and cooling stimulations during SWS and REM sleep in man. *J. Thermal. Biol.*, 7 : 155-158.

Cannon, Walter, B. 1928. Organization for Physiological Homeostasis. *Physiological Reviews*, 9: 399-443.

Cantero JL, Atienza M, Salas RM. 2002. Human alpha oscillations in wakefulness drowsiness period and REM sleep: different electroencephalographic phenomena within the alpha band. *Neurophysiol Clin*; 32:54-71.

Carlson JN, Fitzgerald LW, Keller RW, Glick SD. 1993. Lateralized changes in prefrontal cortical dopamine activity induced by controllable and uncontrollable stress in the rat. *Brain Res*;630:178-187.

Carlson JN, Glick SD, Hinds PA. 1987. Changes in d-amphetamine elicited rotational behavior in rats exposed to uncontrollable footshock stress. *Pharmacol Biochem Behav.*;26(1):17-21.

Carlson JN, Visker KE, Keller RW, Glick SD. 1996a. Left and right 6-hydroxidopamine lesions of the medial prefrontal cortex differentially alter subcortical dopamine utilization and the behavioural response to stress. *Brain Res*;711:1-9.

Carlson JN, Visker KE, Nielsen DM, Keller RW, Glick SD. 1996b. Chronic antidepressant drug treatment reduces turning behavior and increases dopamine levels in the medial prefrontal cortex. *Brain Res*;707:122-126

Carlson, J. N., Glick, S. D., & Hinds, P. A. 1987. Changes in d-amphetamine elicited rotational behavior in rats exposed to uncontrollable footshock stress. *Pharmacol Biochem Behav*, 26(1), 17-21.

Carlson, J.N., Glick, S.D. 1989. cerebral lateralization as a source of interindividual differences in behaviour. *Experientia* , 43: 788-798.

Casagrande, M. 2010. Laterality and sleep. In K.Hughdahl, R.Weterhausen (eds.). The two halves of the brain. Information processing in the cerebral hemispheres. Massachusetts Institute of Technology, Cambridge MA: 313-346.

Casas Rojo JM, Fernández Sánchez-Alarcos JM, Alvarez-Sala Walther JL. 1994. Alteraciones de la ventilación alveolar. Síndrome de apnea del sueño. En: Díaz-Rubio M, Espinós D, eds. Tratado de Medicina Interna. Madrid: Editorial Médica Panamericana;607-614.

Caveness, W.F. 1962. Atlas of Electroencephalography in the Developing Monkey.

Addison-Wesley.

Chan HS, Chiu HFK, Tse LKK, Woo KS. 1991. Obstructive sleep apnea presenting with nocturnal angina, heart failure and near-miss sudden death. *Chest*;99:1023-5.

Chicharro, D., Andrzejak, R.G. 2009. Reliable detection of directional couplings using rank statistics. *Phys. Rev., E* 80: 026217.

Cipolli, C. 2005. Sleep and memory. En Parmeggiani P. y Velluti, R. (Editores) *The Physiological Nature of Sleep*. Imperial College Press, Singapoore.

Coccagna, G.; Mantovani, M.; Brignani, F. et al. 1971. Arterial pressure changes during spontaneous sep in man. *Electroencph. Clin. Neurophysiol.*, 31: 277-281.

Colt HG, Haas H, Rich GB. 1991. Hypoxemia vs. sleep fragmentation as cause of excessive daytime sleepiness in obstructive sleep apnea. *Chest*;100:1542-8.

Cooley, J.W. & Tukey, J.W. 1965. An algorithm for the machine calculation of complex Fourier series. *Math. Comput.*, 19: 297–301.

Cordero J, Terán J, Jimenez A et al. 1997. Obstructive sleep apnea syndrome (SAS) and traffic accidents: A case-control study. *Eur Respir J*; 10(Suppl 25):227.

Culebras A. *La Medicina del sueño*. Barcelona: Ancora, 1994.

Cunningham, D. F. 1892. *Contribution to the Surface Anatomy of the Cerebral Hemispheres*. Dublin: Royal Irish Academy.

D'Alessandro R, Magelli C, Gamberini G. 1990. Snoring every night as a risk factor for myocardial infarction: a case-control study. *Br Med J*;300:1557-8.

Dax M. 1836. Lésions de la moitié gauche de l'encéphale coïncidant avec l'oubli des signes de la pensée. *Gazette Hebdomadaire de Médecine et de Chirurgie*; 2: 259-62.

Del Corral, J.M., Miralles, A., Nicolau, M.C., Planas, B., y Rial R.V. 1990. Stereotaxic atlas for the lizard *Gallotia galloti*. *Prog. Neurobiol* 34, 185-196.

Dement, W. & Kleitman, N. 1957. Cyclic variation in EEG during sleep and their relation to eye movements, body motility, and dreaming. *Electroeneph. Clin. Neurofisiol.*, 9: 673-690.

Denenberg VH. Hemispheric laterality in animals and the effects of early experience.1981. *Behav Brain Sci* ; 4: 1-49.

Denenberg, V. H., Rosen, G. D., Hofmann, M., Gall, J., Stockler, J. and Yutzey, D. A. 1982. Neonatal postural asymmetry and sex differences in the rat. *Developmental. Brain Research* 2, 417–419.

Diamond, M. C., Dowling, G. A. and Johnson, R. E. 1981. Morphologic cerebral cortical asymmetry in male and female rats. *Experimental Neurology* 71, 261–268.

Drucker-Colin, R. 1995. The function of sleep is to regulate the brain excitability in order to satisfy the requirements imposed by waking. *Behav. Brain Res.*, 69: 117-124.

Ehret G. 1987. Left hemisphere advantage in the mouse brain for recognizing

ultrasonic communication calls. *Nature*; 325: 249–251.

Ehrlichman, H., Antrobus, J.S. and Wiener, M.S. 1985. EEG asymmetry and sleep mentation during REM and NREM *Brain Cogn.*, 1985, 4: 477-485.

Eidelberg, D; Galaburda, A M. 1982. Symmetry and Asymmetry in the Human Posterior Thalamus. *Arch Neurol.* 39(6):325-332.

Esquifino AI, Pandi-Perumal SR, Cardinali DP. 2004. Circadian organization of the immune response: a role for melatonin. *Clinical and Applied Immunology Rev*;4(6):423-433.

Fitch RH, Brown CP, O'Connor K, Tallal P. 1993. Functional lateralization for auditory temporal processing in male and female rats. *Behav Neurosci*;107:844–850.

Flanigan, W.F. 1973. Sleep and wakefulness in iguanid reptiles, *Ctenosaura pectinata* and *Iguana iguana*. *Brain Behav. Evol.* , 8: 401-436.

Flemons WW, Whitelaw WA, Brant R, Remmers JE. 1994. Likelihood ratios for a sleep apnea clinical prediction rule. *Am J Respir Crit Care Med*;150:1279-1285.

Follenius, M.; Brandenberger, G.; Bandesapt, JJ. et al. 1992. Nocturnal cortisol release in relation to sleep structure. *Sleep*, 15: 21-27.

Galaburda AM, LeMay M, Kemper TL, and Geschwind N.1978. Right-left asymmetries in the brain. *Science*, Vol 199, Issue 4331, 852-856

Galaburda AM. 1984. Anatomical asymmetries in the human brain. Biological foundations of cerebral dominance. Geschwind N, Galaburda AM, eds.; 11-25.

Galaburda, A.M., Aboitiz, F., Rosen, G.D., and Sherman, G.F. 1986. Histological asymmetry in the primary visual cortex of the rat: Implications for mechanisms of cerebral asymmetry. *Cortex* 22:151–160.

Gastaut H, Tassinari CA, Duron B. 1965. Etude polygraphique des manifestations épisodiques (hypniques et respiratoires) diurnes et nocturnes du Syndrome de Pickwick. *Rev Neurol*; 112: 573-579.

Gazzaniga MS, Bogen JE, Sperry RW. 1965. Observations on visual perception after disconnexion of the cerebral hemispheres in man. *Brain*. Jun;88(2):221-36.

Gené, L., Esteban, S., González, J., Akaârir, M., Gamundi, A., Rial, R.V. and Nicolau, M.C. 2011. Asymmetric sleep in rats. *Laterality*, May, 9: 1-17.

George CF. 2001. Reduction in motor vehicle collisions following treatment of sleep apnea with nasal CPAP. *Thorax. Medline*: 56: 508-12.

Geschwind N, Levitsky W. 1968. Human brain : Left-Right asymmetries in temporal speech region. *Science*, 161, 186-187

Geschwind, N. 1972. Language and the Brain. *Scientific American* 226 (4):76–83.

Gianotti L, Pivetti S, Lanfranco F, Tassone F, Navone F, Vittori E, et al. 2002. Concomitant impairment of growth hormone secretion and peripheral sensitivity in obese patients with obstructive sleep apnea. *J Clin Endocrinol Metab*;87:5052-7.

- Gleadhill IC, Schwartz AR, Schubert N, Wise RA, Permutt S, Smith PL. 1991. Upper airway collapsibility in snorers and in patients with obstructive hypopnea and apnea. *Am Rev Respir Dis*; 143:1300-3
- Glick S D, Ross D A, Hough L B. 1982. Lateral asymmetry of neurotransmitters in human brain. *Brain Research*, 234, 53-63.
- Glick SD, ed. Cerebral lateralization in nonhuman species. Orlando: Academic Pres, 1985.
- Glick SD, Jerussi TP, Water DH, Green JP. 1974. Amphetamine-induced changes in striatal dopamine and acetylcholine levels and relationship to rotation (circling behavior) in rats. *Biochem Pharmacol.* 15;23(22):3223-5
- Glick SD, Ros, DA. 1981. Lateralization of function in the rat brain: basic mechanisms may be operative in humans. *Trends Neurosci*; 4:196-199
- Glick, S. D, Zimmerberg, B, Jerussi TP. 1977. Adaptative significance of laterality in the rodent. *Annals New York Academy of Sciences* 299: 180-185.
- Goldstein L, Stoltzfus NW, Gardocki JF. 1972. Changes in interhemispheric amplitude relationships in the EEG during sleep. *Physiol Behav* 8: 811–815.
- Goodale MA, Milner AD. 1992. Separate visual pathways for perception and action. *Trends Neurosci. Jan*;15(1):20-5.
- Gottesmann C. 1992. Detection of seven sleep-waking stages in the rat. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 16 (1): 31-38.
- Grandin LD, Alloy LB, Abramson LY. 2006. The social zeitgeber theory circadian rhythms and mood disorders: review and evaluation. *Clinical Psychology Rev*;26(6):679-694.
- Guarneri P, Guarneri R, La Bella F. 1988. Lateral differences in GABA binding sites in rat brain. *Neurochemical Research*, 13, 209-211.
- Guevara, M. A. and Corsi-Cabrera, M. 1996. EEG coherence or EEG correlation? *Int. J. Psychophysiol.*, 23: 145-153.
- Guilleminault C, Dement WC,. 1978. editores. Sleep apnea syndromes. New York: Alan R. Liss. 1-12.
- Guilleminault C, Pool P, Motta J, Gillis AM. 1984. Sinus arrest during REMsleep in young adults. *N Eng J Med*; 311: 1006-10.
- Guilleminault C, Quera-Salva MA, Partinen M, et al. 1988. Women and the obstructive apnea syndrome. *Chest*, 93: 104-109
- Guilleminault C, Tilkian A, Dement WC. 1976. The sleep apnea syndromes. *Annu Rev Med*; 27; 465-485.
- Gundara, N. y Zivanovic, S. 1968. "Asymmetry in east African skulls". *Amer. J. Phys. Antrop.*, 28, 331-338.
- Hadziselimovic and H. Cus, 1980. The appearance of internal structures of the brain



in relation to configuration of the human skull. *Acta Anat.* 63, pp. 289–299.

Haponik E F, Smith P L, Bohlman M E, Allen R P, Goldman S M, Bleacher E R 1983 Computerized tomography in obstructive sleep apnea. *American Review of Respiratory Diseases* 127: 221-226

Harrison, Principios de Medicina Interna. 17 edición, 2009. Vol. II, pag 1665-1668. Mc Graw Hill.

Hauser, M.D. 1993. Right hemisphere dominance for the production of facial expression in monkeys. *Science* 261: 475–477.

Heine O, Galaburda AM. 1986. Olfactory asymmetry in the rat brain. *Exp Neurol.* Feb;91(2):3928.

Hénane, R.; Buguet, A.; Roussel, B. & Bittel, J. 1977. Variations in evaporation and body temperatures during sleep in man. *J. appl. Physiol.*, 42 : 50-55.

Hesselmann, N. 1991. The fundamentals of discrete Fourier analysis. En: Digital biosignals processing. Elsevier Science (Amsterdam), pp 59-80.

Horne, J. 1998. Why we sleep: The functions of sleep in humans and other mammals. Oxford, Oxford University Press.

Hung J, Whitford EG, Parsons RW, Hillman DR. 1990. Association of sleep apnea with myocardial infarction in men. *Lancet*;336:261-264.

Ip MS, Lam B, Ng MM, Lan WK, Tsang KW, Lam KS. 2002. Obstructive sleep apnea is independently associated with insulin resistance. *Am J Respir Crit Care Med*;165:670-6.

Jackson, J. H. 1958. Selected Writings of John Hughlings Jackson. Ed. J. Taylor. New York, Basic Books, 1958.

Jan MA, Marshall I, Douglas NJ. 1994. Effect of posture on upper airway dimensions in normal human. *Am J Respir Crit Care Med*;149:145-8).

Jones, B.E. Cuello, A.C. 1989. Afferents to the basal forebrain cholinergic cell area from pontomesencephalic -catecholamine, serotonin and acetylcholine- neurons. *Neuroscience*; 31: 37-61.

Jouvet, M. 1962. Recherches sur les structures nerveuses et les mecanismes responsables des diferentes phases du sommeil physiologique. *Arch. Ital. Biol.*, 100: 125-206.

Kantz, H. Schreiber, T. 2003. Nonlinear Time Series Analysis. Cambridge University Press, Cambridge.

Kattler, H.; Dijk, D.J. Borbely, A.A. 1994. Effect of unilateral somatosensory stimulation prior to sleep on the sleep EEG in humans. *J. Sleep Res.* Sep.,3 (3): 159-164.

Kemali, M., Guglielmotti, V., and Fiorino, L. 1990. The asymmetry of the habenular nuclei of female and male frogs in spring and in winter. *Brain Res.* 517:251–255.

Khatri, M. & Freis, D. 1967. Hemodynamic changes during sleep. *J. Appl. Physiol.*, 22

(5): 867-873.

Kievit, J., Kuypers, H.G.J.M. 1974. Basal forebrain and hypothalamic connections to frontal and parietal cortex in the rhesus monkey. *Science*, 187: 660-662.

Kim D, Carlson JN, Seegal RF, Lawrence DA. 1999. Differential immune responses in mice with left-and right-turning preference. *J. Neuroimmunol*;93:164-171.

Kimura, D. 1967. Functional asymmetry of the brain in dichotic listening. *Cortex*, 3, 163-178.

Klimesch W. 1999. EEG alpha and theta oscillations reflect cognitive and memory performance: a review and analysis. *Brain Research Reviews*;29:169–195.

Kolb, B., Sutherland, R. J., Nonneman, A. J. and Wishaw, I. Q. 1982. Asymmetry in the cerebral hemispheres of the rat, mouse, rabbit and cat: The right hemisphere is larger. *Experimental Neurology* 78, 348–359.

Krahe TE, Filgueiras CC, Schmidt SL. 2002. Effects of rotational side preferences on immobile behaviour of normal mice in the forced swimming test. *Prog Neuro-psychopharmacol Biol Psychiatr*;26(1):169-176.

Kudielka BM, Schommer NC, Hellhammer DH, Kirschbaum C. 2004. Acute HPA axis responses heart rate and mood changes to psychosocial stress (TSST) in humans at different times of day. *Psychoneuroendocrinol*;29(8):983-92.

LaMendola NP, Bever TG. 1997. Peripheral and cerebral asymmetries in the rat. *Science*;278(5337):483 – 486.

Lanfranchi P, Somers VK. 2001. Obstructive sleep apnea and vascular disease. *Respir Res*;2:315-9.

Le May M. 1992. Morphological aspects of the human brain asymmetry. An evolutionary perspective. *Trends in Neurosciences*. 5, 273-275.

LeMay M. 1976. Morphological cerebral asymmetries of modern man, fossil man, and nonhuman primate. *Annals of the New York Academy of Sciences* Volume 280, Origins and Evolution of Language and Speech pages 349–366.

Leung R, Bradley D. 2001. Sleep apnea and Cardiovascular disease. *Am J Respir Crit Care Med*;164:2147-65.

Levy J, 1977 The mammalian brain and the adaptive advantage of cerebral asymmetry. *Ann N Y Acad Sci*. Sep 30;299:264-72.

Levy J. 1976. Evolution of language lateralization and cognitive function. Levy J et al. *Annals N Y Academy Sciences*. Vol 280. Pages 810-820

Libert, J.P.; Canadas, V.; Muzet, A. & Ehrhart, J. 1982. Thermoregulatory adjustments to thermal transients during slow wave sleep and REM sleep in man. *J Physiol.*, 78 : 251-257.

Llinas, R. and Ribary, U. 1993. Coherent 40-Hz oscillation characterizes dream state

in humans. *Proc. Natl. Acad. Sci.* Vol. 90, pp. 2078-2081

Loomis, A.L.; Harvey, E.N. & Hobart, G.A. 1935. Potential rhythms of the cerebral cortex during sleep. *Science*; 81: 597-598.

Lopez da Silva, F. H.; van Lierop, T.H.M.T.; Schrijer, C.F. Storm van Leeuwe, W. 1973a. Organisation of thalamic and cortical alpha rhythms: Spectra and coherences. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.*, 35: 627-639.

Lopez da Silva, F. H.; van Lierop, T.H.M.T.; Schrijer, C.F.; Storm van Leeuwe, W. 1973b. Essential differences between alpha rhythms and barbiturate spindles: Spectra and thalamo-cortical coherence. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.*, 35: 641-645.

Lopez da Silva, F.H. & Storm van Leeuwe, W. 1978. The cortical alpha rhythm in dog: The depth and surface profile of phase. IN: M.A.B.Brazier and H. Pesche. Eds., *Architectonics of the Cerebral Cortex*. Raven.

Loredo JS, Ziegler MG, Anconi-Israel S, Clausen JL. 1999. Relationship of Arousal From sleep to sympathetic nervous system activity and BP in Obstructive sleep Apnea. *Chest*;116:655-9.

Lyamin, O. I. 1993. Sleep in the harp seal (*Pagophilus groenlandica*). Comparisons of sleep on land and in water. *J. Sleep Res*, 2: 170–174.

Lyamin, O.I., Manger, P.R., Ridgway, S.H., Mukhametov, L.M., Siegel, J.M. 2008. Cetacean sleep: An unusual form of mammalian sleep. *Neurosc. Biobehav. Rev.*, 32; 1451-1484.

MacNeilage P.F. 1991. The “Postural Origins” theory of primate neurobiological asymmetries. In *Biological and behavioral determinants of language development* Krasnegor N.A, Rumbaugh D.M, Schiefelbusch R.L, Studdert-Kennedy M pp. 165–188. Eds. Hillsdale, NJ:Lawrence Erlbaum.

Malashichev, Y.B 2002. Asymmetries in amphibians: a review of morphology and behaviour. *Laterality*, 7 (3): 197-217.

Martin, J.H. 1991. The collective electrical behavior of corticals neurons: the electroencephalogram and the mechanism of epilepsy. En: *Principles of neural science*. Prentice Hall Int. (London), pp 778-791.

McCormick, J.G. 1969. Relationship of sleep, respiration, and anesthesia in the porpoise. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 62: 697–703.

McCowen KC, Malhotra A. 2003. The correlation between obstructive sleep apnea and low gonadotropin secretion in men. *Sleep Med*;4:83-4.

McGinty, D. Szymusiak, R. 1990. Keeping cool: a hypothesis about the mechanisms and functions of slow-wave sleep. *Trends Neurosci.*,13(12): 480-7.

McGinty, D. Szymusiak, R. 2001. Brain structures and mechanisms involved in the generation of NREM sleep: focus on the preoptic hypothalamus. *Sleep Med. Rev.*, 5: 323-

342.

Miller, J.C. & Howard, S.M. 1976. Cardiac output during human sleep. *Aviat. space Environ. Med.*, 47 (10) : 1046-1051.

Mishkin, M. Ungerleider, L. Macko, K. 1983. Object vision and spatial vision: two cortical pathways *Trends in Neurosciences*, Vol. 6, pp. 414-417. doi:10.1016/0166-2236(83)90190-X Key: citeulike:2088510

Moller A.P. 1997. La nature préfère la symétrie. *La RECHERCHE*, (304): 50-55

Morales, F.R., Chase, M.H. 1978. Intracellular recording of lumbar motoneuron membrane potential during sleep and wakefulness. *Exp. Neurol.*, 62: 821-827.

Mukhametov LM, Lyamin OI, Polyakova IG. 1985. Interhemispheric asynchrony of the sleep EEG in northern fur seals. *Experientia* 41: 1034–1035.

Mukhametov LM, Oleksenko AI, Poliakova IG. 1988. Quantitative characteristics of the electrocorticographic sleep stages in bottle-nosed dolphins. *Neirofiziologija*;20(4):532-8.

Mukhametov LM, Supin AY, Polyakova IG. 1977. Interhemispheric asymmetry of the electroencephalographic sleep patterns in dolphins. *Brain Res*;134(3):581-584.

Mukhametov, L. M. 1987. Unihemispheric slow-wave sleep in the Amazonian dolphin, *Inia geoffrensis*. *Neurosci. Lett.*, 79: 128–132.

Mukhametov, L. M. 1995. Paradoxical sleep peculiarities in aquatic mammals. *Sleep Res.*, 24A: 202.

National Center for Health Statistics. Vital statistics of the United States, 1987. US Government Printing Office, 1988. Washington DC.

Nielsen DM, Crosley KJ, Keller RW, Glick SD, Carlson JN. 1999. Ethanol induced differences in medial prefrontal cortex dopamine asymmetry and in nucleus accumbens dopamine metabolism in left- and right-turning rats. *Brain Res*;823(1-2): 207-212.

Nielsen DM, Crosley KJ, Keller RW, Glick SD, Carlson JN. 1999a. Rotation, locomotor activity and individual differences in voluntary ethanol consumption. *Brain Res*;823:80-87.

Norton PG, Dunn EV. 1985. Snoring as a risk factor for disease: an epidemiologic survey. *Br Med J*; 291:630-3.

Nottebohm, F. 1971. Neural lateralization of vocal control in a passerine bird. I. Song. *J. Exp. Zool.* 177:229–262.

Nottebohm, F. 1977. Asymmetries in neural control of vocalization in the canary. In: Harnad, S., ed. Lateralization of the nervous system. New York: *Academic Press*:23–44.

Oke A, Keller R, Mefford I, Adams RN. 1978. Lateralization of norepinefrine in humans thalamus. *Science* 200, 1411-1413.

Parish JM, Shepard JW Jr. 1990. Cardiovascular effects of sleep disorders. *Chest*;97:1220-6.

- Parkes JD. 1993. Daytime sleepiness. ABC of sleep disorders. *BMJ*;306:772-5.
- Pereda, E., De la Cruz, D.M., De Vera, L. and Gonzalez, J.J. 2005. Comparing generalized and phase synchronization in cardiovascular and cardiorespiratory signals. *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, 52: 578-583.
- Pereda, E., Gamundí, A., Nicolau, M. C., Vera, L., & González, J. 2002. Evidence of state-dependent interhemispheric relationships in lizard EEG during the awake state. *IEEE Trans Biomed Eng*, 49(6),548-555
- Pereda, E., Gamundi, A., Nicolau, M.C., Rial, R. and González. J. 1999. Interhemispheric differences in awake and sleep human EEG: a comparison between non-linear and spectral measures. *Neurosc. Lett.*, 263: 37-40.
- Petersen MR, Beecher MD, Zoloth SR, Moody DB, Stebbins WC. 1978. Neural lateralization of species-specific vocalizations by Japanese macaques (*Macaca fuscata*). *Science*;202:324–327.
- Petersen, M.R., Beecher, M.D. Zoloth, S.R. Green, S. Marler, P.R., Moody, D.B., Stebbins, W.C. 1984. Neural lateralization of vocalizations by Japanese macaques: communicative significance is more important than acoustic structure. *Behav. Neurosci.* 98: 779–790.
- Peterson G. M.1934. Mechanisms of handedness in the rat. *Comp. Psychol. Monogr.* 9: 1-67
- Peterson G.M. 1957. Transfers in handedness in the rat from forced practice. *J. Comp. Physiol. Psychol.* 44: 184-190
- Pieron, H. 1913. Le probleme physiologique du sommeil. Paris: Masson.
- Pilcher DL, Hammock EA, Hopkins WD. 2001. Cerebral volumetric asymmetries in non-human primates: a magnetic resonance imaging study. *Laterality.* Apr;6(2):165-79.
- Placa, J.W.; Walker, J.M. & Berger, R.J. 1986. Thermoregulation metabolism, and stages of sleep in cold exposed men. *J. Appl. Physiol.*, 61 : 940-947.
- Pons S, Lopez JA, Ramis C, Planas B, Rial R. 1990. A new precise microcomputer based rotometer. *J Neurosci Methods*;32(2):155-158.
- Rattenborg, N.C., Lima, S.L. and Amlaner, C.J. 1999. Facultative control of avian unihemispheric sleep under the risk of predation. *Behav Brain Res.*, 105: 163-172.
- Rechtschaffen, A., Kales A., 1968. (Eds) A Manual of Standardized Terminology: Techniques and Scoring System for Sleep Stages of Human subjects. Ucla Brain Information Service/Brain Research Institute: Los Angeles, California.
- Rechtschaffen, A.; Bergmann, B.M.; Everson, C.A.; Kushida, C.A. Gilliland, M.A. 1989. Sleep deprivation in the rat: X. Integration and discussion of the findings. *Sleep*, 12(1): 68-87.
- Remmers JE, De Groot WJ, Sauerland EK, Anch AM. 1978. Patogenesis of upper

airway occlusion during sleep. *J Appl Physiol*;44:931-8

Remple, B. & Gibbs, E.L. 1963. The Berger rhythm in cats. *Science*, 84: 334-335.

Rial, R.V., Barber, F., Cañellas, F., Gamundi, A., Akaarir, M. and Nicolau, M.C. 2000. Human sleep apneas and animal diving reflexes: the comparative link. *Sleep Breath.*, 4: 33-43.

Ridgway S.H. 2002. Asymmetry and Symmetry in Brain Waves from Dolphin Left and Right Hemispheres: Some Observations after Anesthesia, during Quiescent Hanging Behavior, and during Visual Obstruction. *Brain Behav. Evol.*, 60: 265-274.

Robinson, R. G. 1979. Differential behavioral and biochemical effects of right and left hemispheric cerebral infarction in the rat. *Science* 205, 707–710.

Rodenstein D, Doms G, Thomas G, et al. 1990. Pharyngeal shape and dimension in healthy subjects, snorers and patients with obstructive sleep apnea. *Thorax*;45:722-7.

Rogers, L. 1996. Behavioral, structural and neurochemical asymmetries in the avian brain: a model system for studying visual development and processing. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 20, 487\_503.

Rogers, L. J. & Deng, C. 1999. Light experience and lateralization of the two visual pathways in the chick. *Behav. Brain Res.* 98, 277– 287

Rogers, L. J. 1997. Early experiential effects on laterality: research on chicks has relevance to other species. *Laterality* 2 (3&4), 199–219.

Rogers, L. J., & Vallortigara, G. (2008). From antenna to antenna: lateral shift in olfactory memory recall by honeybees. *PLoS ONE* 3(6) e2340.

Rogers, L.J., Andrew, R.J. 2002. Comparative vertebrate lateralization. Cambridge University Press: Cambridge , UK.

Rosen GD, Finklestein S, Stoll AL, Yutze DA, Denenberg VH. 1984. Neurochemical asymmetries in the albino rat's cortex, striatum, and nucleus accumbens. *Life Sci.* Mar 19;34(12):1143-8.

Roth C, Achermann P, Borbély AA. 1999. Frequency and state specific hemispheric asymmetries in the human sleep EEG. *Neurosci Lett.* 271: 139–142.

Rubens A B, Mahowald M W, Hutton T. 1976. Asymmetry of the lateral (Sylvian) fissures in man. *Neurology*, 26, 620-624.

Saper, C.B.; Chou, T.C.; Scammell, E. 2001. The sleep switch: hypothalamic control of sleep and wakefulness. *Trends in neurosciences* 24(2): 726-731.

Sassin, J.F.; Parker, D.C.; Mace, J.W. et al. 1969. Human growth hormone release: relation to slow-wave sleep and sleep waking cycles. *Science*, 165: 513-515.

Saverland SK, Harper RM. 1976. The human tongue during sleep: electromyographic activity of the genioglossus muscle. *Exp Neurol*; 51:160-70

Schandy, R. 1991. Origins of the main human biosignals. En: Digital biosignals

processing. Elsevier Science (Amsterdam), pp 1-12.

Schmidt SL, Filgueiras CC, Krahe TE. 1999. Effects of sex and laterality on the rotatory swimming behavior of normal mice. *Physiol Behav.* 65:607-616.

Schreiber, T., Schmitz, A. 1996. Improved surrogate data for nonlinearity tests. *Phys. Rev. Lett.*, 1996, 77: 635-638.

Schwartz AR, Smith PhL, Wise RA, Gold AR, Permutt S. 1988. Induction of upper airway occlusion in sleeping individuals with subatmospheric nasal pressure. *J Appl Physiol*; 64:534-42.

Sforza E, Jouny C, Ibañez V. 2000. Cardiac activation during arousal in humans: further evidence for hierarchy in the arousal response. *Clin Neurophysiol*; 111:1611-9.

Sherman and Galaburda 1984. Neocortical asymmetry and open-field behavior in the rat. *Experimental Neurology.* 86, (Issue 3), 473-482.

Siegel, J.M.; Manger, P.R.; Nienhuis, R. Fahringer, H.M. 1997. and Pettigrew, J.D. The platypus has REM sleep. *Sleep Res*, 26: 177.

Siegel, J.M.; Manger, P.R.; Nienhuis, R.; Fahringer, H.M. Pettigrew, J.D. 1998. Monotremes and the evolution of rapid eye movement sleep. *Phil. Trans. R. Soc. Lond.*, 353: 1147-1157

Skatrud JB, Dempsey JA. 1983. Interaction of sleep state and chemical stimuli in sustaining rhythmic ventilation. *J Appl Physiol*;55:813-22

Smith R, Argot J, Pepin JL, Levy PA. 1999. Pulse transit time: an appraisal of potential clinical applications. *Thorax*;54:452-8.

Smolka, E., & Eviatar, Z. 1999. The effects of diacritics on visual word recognition in Hebrew: Differential processing in the left and right cerebral hemispheres. In Vandierendonck, A., Brysbaert, M., & van der Gooten, K. (Eds.), Proceedings of the Eleventh Conference of the European Society for Cognitive Psychology ESCoP 1999, Gent, Belgium (p. 320). Academia Press: Gent.

Sommers, V.; Duken, M.E.; Mark, AL. et al. 1993. Sympathetic nerve activity during sleep in normal humans. *N. Engl. J. Med.*, 328: 303-307.

Spanagel R, Rosenwasser AM, Schumann G, Sarkar DK. 2005. Alcohol consumption and the body's biological clock Alcohol. *Clin Exp Res.* 29(8):1550-1557.

Sperry, R.W., Gazzaniga, M.S., and Bogen, J.E. 1969. Interhemispheric relationships: The neocortical commissures; syndromes of hemisphere disconnection. In: P.J. Vinken and G.W. Bruyn (Eds.), Handbook of Clinical Neurology, Vol. 4 (pp. 273-290). Amsterdam: North-Holland Publishing Company, and New York: John Wiley and Sons, Inc.

Sperry, R. 1973. Lateral specialization of cerebral function in the surgically separated hemispheres. en F.J. McGuigan (Ed.). The Psychophysics of the thinking. New York: Academic Press.

Stam, C.J., de Haan, W., Daffertshofer, A., Jones, B. F., Manshanden, I., van Cappellen van Walsum, A. M., Montez, T., Verbunt, J. P., de Munck, J. C., van Dijk, B. W., Berendse, H. W. and Scheltens, P. 2009. Graph theoretical analysis of magnetoencephalographic functional connectivity in Alzheimers disease. *Brain*, 132: 213-224.

Stam, C.J., Nolte, G. and Daffertshofer, A. 2007. Phase lag index: Assessment of functional connectivity from multi channel EEG and MEG with diminished bias from common sources. *Hum. Brain Mapp.*, 28: 1178-1193.

Steriade, M. 1990. Thalamocortical systems: inhibition at sleep onset and activation during dreaming sleep. En Mancia M., Marini G., eds.: *The Diencephalon and Sleep*. New York: Raven Press: 231-247.

Steriade, M. 2000. 'Brain electrical activity and sensory processing during waking and sleep states'. In Kryger MH, Roth T and Dement WC, *Principles and Practice of Sleep Medicine*. WB Saunders Co. Philadelphia, chapter 8, pp 93-111.

Steriade, M.; Cormik, M.C., Sejnowsky, T.J. 1993. Thalamocortical oscillations in the sleeping and aroused brain. *Science*, 26: 679-685.

Steriade, M.; Curró Dosssi, R. Núñez, A. 1991. Network modulation of a slow intrinsic oscillation of cat thalamocortical neurons implicated in sleep delta waves: cortical potentiation and brainstem cholinergic suppression. *J. Neurosci.* 11: 3200-3217.

Stradling JR, Barbour C, Glennon J, Langford BA, Crosby JH. 2000. Prevalence of sleepiness and its relation to autonomic evidence of arousal and increased inspiratory effort in a community based population of men and women. *J Sleep Res.* 2000;9:381-8.

Strohl KP, Redline S. 1996. Recognition of obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*;154:279-89.

Sullivan, C.E. 1980. Breathing in sleep. En J Orem & Barnes (eds) *Physiology in sleep*. Academic Press. New york. 213-272.

Sullivan, C.E.; Zamel, N.; Kozak, L.F.; Murphy, E. & Phyllipson, E.A. 1979. *Regulation of airway smooth muscle tone in sleeping dogs*. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 119: 87-99.

Šušmáková, K. and Krakowská, A. 2007. Classification of Waking, Sleep Onset and Deep Sleep by Single Measures Measure. *Sci. Rev.*, 7: 34-38.

Swarnkar, V. and Abeyratne, U. R. 2006. Statistical analysis of EEG arousals in sleep apnea syndrome. In C. Ruggiero (ed.), *Proc 24th IASTED Int. Conf. Biomed. Eng.* ACTA Press, Anaheim, CA: 282-287.

Szymansky, J.S. 1920. Aktivitat ind ruhe bei tieren und mensch. *Z. Allg. Physiol.*, 18: 105-162.

Tabachnik E, Muller NL, Bryan AC, Levison H. 1981. Changes in ventilation and chest wall mechanics during sleep in normal adolescents. *J Appl Physiol: Respirat Environ*



Exercise Physiol; 51: 557-64

Tassone F, Lanfranco F, Gianotti L, Pivetti S, Navone F, Rossetto R, et al. 2003. Obstructive sleep apnoea syndrome impairs insulin sensitivity independently of anthropometric variables. *Clin Endocrinol*;59:374-9.

Terán Santos J, Jiménez Gómez A, Cordero Guevara J and the Cooperative Group Burgos-Santander. 1999. The association between sleep apnea and the risk of traffic accidents. *N Engl J Med*;340:847-851.

Tobler, I. 1985. Deprivation of sleep and rest in vertebrates and invertebrates. En: Endogenous sleep substances and sleep regulation. S.Inoué y A.A. Borbély [Eds.]. VNU Science Press, Utrecht (Tanigucji Symposia, Series Nº 8).

Tobler, I. 1989. Napping and polyphasic sleep in mammals. En: Sleep and alertness: chronobiological, behavioral and medical aspects of napping. DF Dinges & RJ Broughton (Eds.). Raven Press [New York].

Tononi, G., Cirelli, C., y Pompeiano, M., «Changes in Gene Expression During the Sleep-Waking Cycle: A New View of Activating Systems», Archives Italiennes de Biologie, 134 (1995), pp. 21-37.

Tvinnereim M, Cole P, Mateika S, Haight J, Hoffstein V. 1996. Postural changes in respiratory airflow pressure and resistance in nasal,hipopharyngeal, and pharyngeal airway in normal subjects. *Ann Otol Rhinol Laryngol*;105:218-221

Valdes J., Mactutus, C., Cory R. and Cameron W. 1981. Lateralization of norepinephrine, serotonin and choline uptake into hippocampal synaptosomes of sinistral rats. *Physiology & Behavior* Volume 27, Issue 2, August, Pages 381-383

Vallortigara, G. 2000. Comparative neuropsychology of the dual brain: a stroll through left and right animals perceptual worlds. *Brain Lang.* 73: 189–219

Vallortigara, G., Rogers, L.J. 2005. Survival with an asymmetrical brain: advantages and disadvantages of cerebral lateralization. *Behav. Brain. Sci.* 28:575-589.

Van Cauter, E., Turek, FW. 1995. Endocrine and other biological rhythms. In : De Groot LJ Endocrinology. WB Saunders, Philadelphia, pp 2487-2548.

Van Cauter, E.; Kerkhofs, M.; Caufriez, A. et al. 1992. A quantitative estimation of growth hormone secretion in normal man: reproducibility and relation to sleep and time of day. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 74: 1441-1450.

Van De Graaff WB. 1988. Thoracic influence on upper airway patency. *J Appl Physiol*; 65:2124-2131

Vanderwolf CH. 1988. Cerebral activity and behavior: control by central cholinergic and serotonergic systems. *Int Rev Neurobiol.* 30:225–340.

Vanderwolf, C.H. 1990. An introduction to the electrical activity of the cerebral cortex: relations to behavior and control by subcortical inputs. En: The cerebral cortex of the rat.

M.I.T. Press (Cambridge MA), pp 151-189.

Verlee, W.L. 1986. Teaching for the Two-Sided Mind: A Guide to Right Brain/Left Brain Education. New York: Simon and Schuster.

Vyazovskiy V, Borbely AA, Tobler I. 2000. Unilateral vibrissae stimulation during waking induces interhemispheric EEG asymmetry during subsequent sleep in the rat. *J Sleep Res.* 9(4):367-371.

Vyazovskiy, V.V., Borbély A.A., Tobler, I. 2002. Interhemispheric Sleep EEG Asymmetry in the Rat is Enhanced by Sleep Deprivation. *J. Neurophysiol.*, 88: 2280-2286.

Wada JA, Clarke R, Hamm A. 1975. Cerebral Hemispheric Asymmetry in Humans: Cortical Speech Zones in 100 Adult and 100 Infant Brains. *Archives of Neurology.* 32(4):239-246.

Warren JM. 1980. Handedness and laterality in humans and other animals. *Physiological Psychology*, 8, 3 351-359

Warren, J. M. 1958. The development of paw preference in cats and monkeys. *The Journal of Genetic Psychology* 93, 229–236.

Webster WG, Webster IH. 1975. Anatomical asymmetry of the cerebral hemispheres of the cat brain. *Physiol Behav.* 14(6):867-9.

Weiss, D.J., Ghazanfar, A.A., Miller, C.T., Hauser, M.D. 2002. Specialized Processing of Primate Facial and Vocal Expressions: Evidence for Cerebral Asymmetries. In "Cerebral Vertebrate Lateralization", ed. L. Rogers & R. Andrews. Cambridge University Press.

Welch, P. 1967. The use of fast Fourier transform for the estimation of power spectra: A method based on time averaging over short, modified periodograms. *IEEE Trans. Audio Electroac.*, 15: 70-73.

Wernicke, C. 1874. Der aphasische symptom-complex. Franck & Weigert, Breslau.

Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. 1993. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med*;328:1230-5.

Zeppelin, H. 1989. Mammalian sleep. En: Principles and practice of sleep medicine. WB Saunders Comp. (Philadelphia). pp 69-80.

Zeppelin, H., Rechtschaffen, A. 1974. Mammalian sleep, longevity and energy metabolism. *Brain Behav. Evol.* 10: 425-470.

Zimmerberg, Stanley, Glick, and Jerussi. 1974. Neurochemical Correlate of a Spatial Preference in Rats. *Science* 185 (4151): 623 – 625.

## **8.- ANNEXES**



